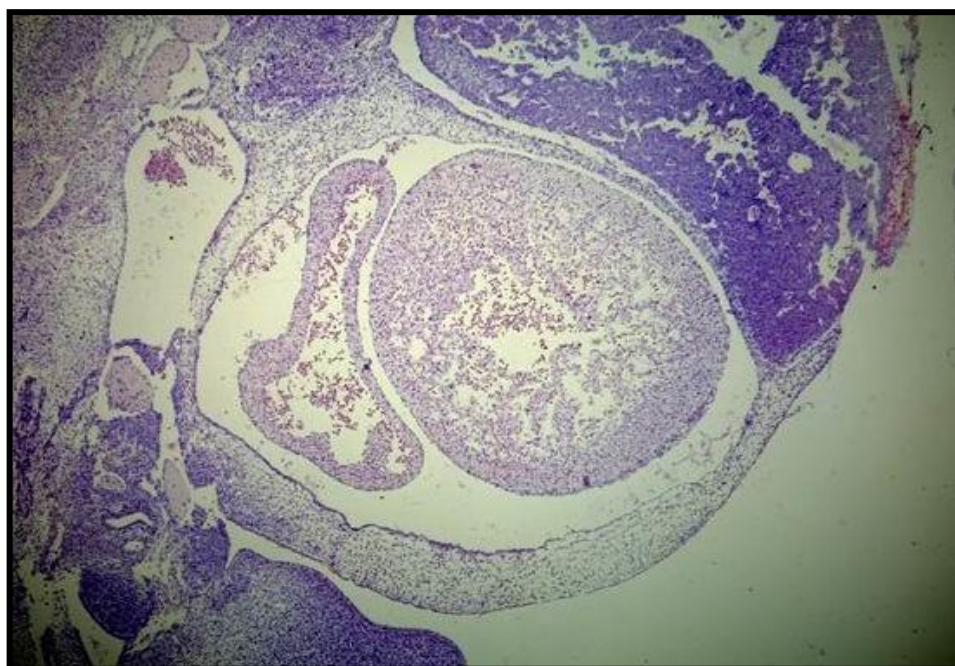


**КОШАРНЫЙ В. В., СЛОБОДЯН А. Н., АБДУЛ - ОГЛЫ Л. В.,
КОЗЛОВ С. В., ДЕМЬЯНЕНКО И. А., ДУБОВИК К. И., РУТГАЙЗЕР В. Г.,
БЕЛИМЕНКО Н. С.**

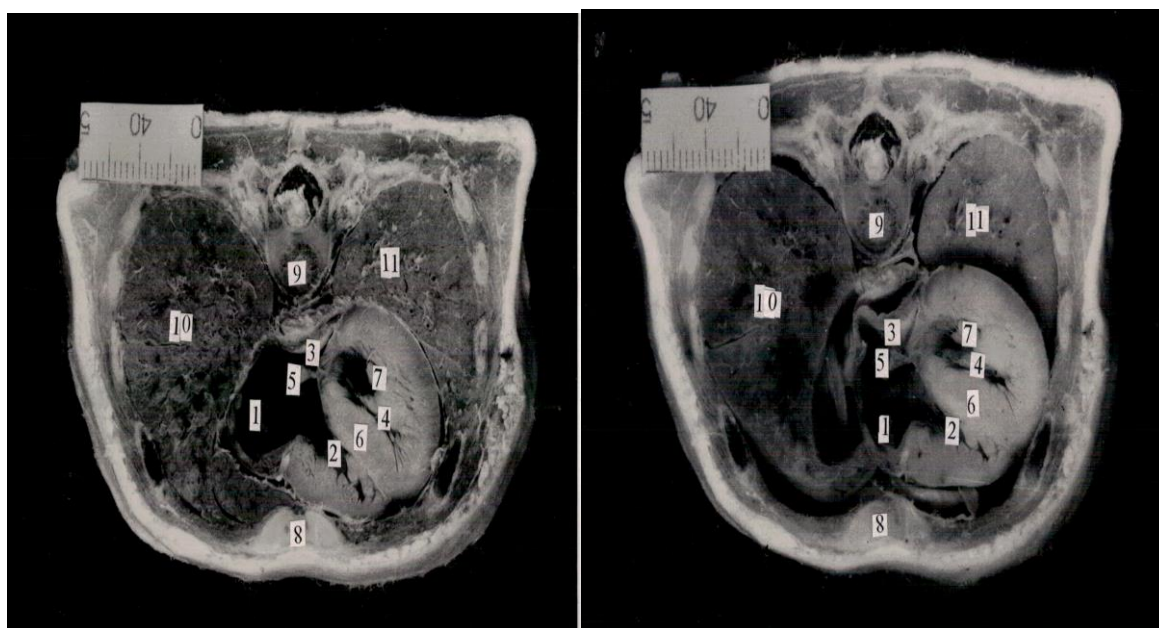
**ОСОБЕННОСТИ ФОРМООБРАЗОВАНИЯ СТЕНКИ СЕРДЦА И ЕГО
ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТАЦИИ НА ЭТАПАХ
ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА**



Днепр – 2017

**КОШАРНЫЙ В. В., СЛОБОДЯН А. Н., АБДУЛ - ОГЛЫ Л. В.,
КОЗЛОВ С. В., ДЕМЬЯНЕНКО И. А., ДУБОВИК К. И., РУТГАЙЗЕР В. Г.,
БЕЛИМЕНКО Н. С.**

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМООБРАЗОВАНИЯ СТЕНКИ СЕРДЦА И ЕГО
ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТАЦИИ НА ЭТАПАХ
ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА**



Монография

Днепр – 2017
«Середняк Т.К.»



**Памяти профессора
Владимира
Алексеевича Козлова
– учителя, коллеги и
человека, дело
которого живёт в
трудах и сердцах его
учеников,
посвящается...**

**КОШАРНЫЙ В. В., СЛОБОДЯН А. Н., АБДУЛ - ОГЛЫ Л. В.,
КОЗЛОВ С. В., ДЕМЬЯНЕНКО И. А., ДУБОВИК К. И., РУТГАЙЗЕР В. Г.,
БЕЛИМЕНКО Н. С.**

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМООБРАЗОВАНИЯ СТЕНКИ СЕРДЦА И ЕГО
ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТАЦИИ НА ЭТАПАХ
ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА**

Днепр – 2017

УДК:611.12
0-75

Издание рекомендовано к печати:

- Обществом анатомов, гистологов, эмбриологов и топографов Украины (Днепропетровский регион).

- Учёным советом ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины (протокол № 2 от 18 октября 2017 года)

Авторы:

КОШАРНЫЙ В. В. – доктор медицинских наук, профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра клинической анатомии, анатомии и оперативной хирургии;

СЛОБОДЯН А. Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии Буковинского государственного медицинского университета;

АБДУЛ–ОГЛЫ Л. В. – доктор медицинских наук, доцент, Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра анатомии человека;

КОЗЛОВ С. В. – доктор медицинских наук, профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра патологической анатомии и судебной медицины;

ДЕМЬЯНЕНКО И. А. – кандидат медицинских наук, старший преподаватель, Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра анатомии человека;

ДУБОВИК К. И. – студентка ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины;

РУТГАЙЗЕР В. Г. – преподаватель, Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра клинической анатомии, анатомии и оперативной хирургии;

БЕЛИМЕНКО Н. С. – интервенционный кардиолог, ГУ «Харьковский национальный институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева» НАМНУ.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор **Вовк Олег Юрьевич**, (г. Харьков), заведующий кафедры анатомии человека (г. Харьков);

доктор медицинских наук, профессор **Черно Валерий Степанович**, национальный университет им. В. Сухомлинского (г. Николаев).

КОШАРНЫЙ В. В., СЛОБОДЯН А. Н., АБДУЛ - ОГЛЫ Л. В.,

КОЗЛОВ С. В., ДЕМЬЯНЕНКО И. А., ДУБОВИК К. И., РУТГАЙЗЕР В. Г.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМООБРАЗОВАНИЯ СТЕНКИ СЕРДЦА И ЕГО ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТАЦИИ НА ЭТАПАХ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА: Монография. - Днепр: «Середняк Т.К.», 2017.- 148 с., 56 иллюстр., 19 таб.

ISBN 978 – 617 – 7599 – 39 – 4

Полученные данные по морфометрии сердца эмбрионов и плодов могут быть использованы в клинике и судебной практике для определения возраста. Анализ анатомических срезов сердца и грудной клетки является теоретической основой для трактовки данных, полученных при ультразвуковом исследовании матки беременных женщин в клинике. Данные морфометрии в значительной мере объективизируют, расширяют и уточняют клинические сведения.

Сведения о становлении взаимоотношений между структурными компонентами стенки сердца в онтогенезе, изменении формы топографии сердца и его камер позволяют ближе подойти к пониманию морфогенеза сердца. Выявленные периоды в развитии взаимоотношений между структурными компонентами стенки сердца будут способствовать правильному пониманию механизмов срыва процессов адаптации развивающегося сердца.

Данные проведенного исследования представляют интерес для кардиохирургов и исследователей в области прикладной морфологии при моделировании экспериментальных пороков, а также могут быть использованы в учебном процессе для студентов медицинских и биологических специальностей.

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМОУТВОРЕННЯ СТІНКИ СЕРЦЯ ТА ЙОГО ПРОСТОРОВОЇ ОРІЄНТАЦІЇ НА ЕТАПАХ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ: Монографія. - Дніпро: «Середняк Т.К.», 2017.- 149 с., 56 ілюстр., 19 таб.

Отримані дані по морфометрії серця ембріонів і плодів можуть бути використані в клініці і судовій практиці для визначення віку. Аналіз анатомічних зрізів серця і грудної клітини є теоретичною основою для трактовки даних, отриманих при ультразвуковому дослідженні матки вагітних жінок в клініці. Дані морфометрії в значній мірі об'єктивізують, розширюють і уточнюють клінічні відомості.

Відомості про становлення взаємин між структурними компонентами стінки серця в онтогенезі, зміну форми топографії серця і його камер

дозволяють ближче підійти до розуміння морфогенезу серця. Виявлені періоди в розвитку взаємин між структурними компонентами стінки серця будуть сприяти правильному розумінню механізмів зриву процесів адаптації, що розвивається серця.

Дані проведеного дослідження становлять інтерес для кардіохірургів і дослідників в галузі прикладної морфології при моделюванні експериментальних вад, а також можуть бути використані в навчальному процесі для студентів медичних і біологічних спеціальностей.

PECULIARITIES OF FORMATION OF THE HEART WALL AND ITS SPATIAL ORIENTATION AT THE STAGES OF PRENATAL ONTOGENESIS: Monograph. - Dnepr: "T. K. Serednyak", 2017. - p.148, fig.56, tab.19

The obtained morphometry data of the heart of embryos and fetuses can be used in the clinic and forensic practice to determine the age. Analysis of the anatomical sections of the heart and thorax is the theoretical basis for the treatment of data obtained by ultrasound examination of the uterus of pregnant women in the clinic. Morphometry data objectify, expand and refine clinical information significantly.

Information on the formation of relationships between the structural components of the heart wall in ontogenesis, the change in the shape of the topography of the heart and its chambers allow us to approach the understanding of the morphogenesis of the heart better. The revealed periods in the development of relations between structural components of the heart wall will promote the correct understanding of disruption mechanisms of a developing heart adaptation processes.

The data of the conducted research are of interest for cardiac surgeons and applied morphology researchers in the simulation of experimental defects, and can also be used in the educational process for students of medical and biological specialties.

© КОШАРНЫЙ В. В.
СЛОБОДЯН А. Н.
АБДУЛ – ОГЛЫ Л. В.
КОЗЛОВ С. В.
ДЕМЬЯНЕНКО И. А.
ДУБОВИК К.И.
РУТГАЙЗЕР В. Г.
БЕЛИМЕНКО Н. С.

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание	5
Предисловие.....	6
Современные представления о развитии сердца человека в пренатальном онтогенезе.....	11
Форма, топография, линейные и весовые показатели сердца человека в онтогенезе.....	11
Формирование структурной организации миокарда в раннем онтогенезе	16
Развитие гемомикроциркуляторного русла в сердце человека и экспериментальных животных	24
Материалы и методики исследования.....	31
Материалы исследования	31
Методики исследования и математической обработки данных.....	33
Топография и объемно-линейные характеристики сердца человека в пренатальном онтогенезе.....	40
Особенности формирования тканевой структуры миокарда человека на этапах внутриутробного развития	58
Становление системы микроциркуляции сердца человека в пренатальном онтогенезе.....	83
Анализ и обобщение результатов исследований	102
Резюме	118
Выводы	120
Список используемых источников	122
Предметный указатель.....	149

*Жить – это не значит дышать, это значит действовать.
Не тот человек больше всего жил, кто может насчитать больше лет,
а тот, кто больше чувствовал жизнь.
Жан-Жак Руссо*

Предисловие

В настоящее время значительно увеличилось число заболеваний сердца, особенно возросло количество врожденных пороков сердца. Необходимо учитывать также то обстоятельство, что в последнее время все чаще обнаруживаются пороки развития сердца, ранее встречавшиеся редко. При этом указанные пороки сопровождаются значительными аномальными сдвигами формы и структуры органа, что свидетельствует, вероятно, о формировании порока на самых ранних стадиях кардиогенеза.

Изучением анатомии развивающегося сердца, преобразований формы органа в целом и структурных компонентов его стенки в пренатальном и раннем постнатальном развитии занималось большое количество исследователей.

Анализ научной литературы, посвященной исследованию кардиогенеза в норме и при патологии, показал, что в большинстве случаев проводится изучение уже сформированного порока, реже - описание формирующегося порока на определенной стадии пренатального развития. Существуют лишь единичные работы, в которых анализ формообразования нормального и аномального сердца проводится с использованием методов количественной морфологии.

Развитие кардиохирургии поставило перед морфологами ряд новых задач в изучении процесса морфогенеза сердца, его пространственной ориентации. Для выбора оптимального метода лечения заболеваний и пороков развития сердца каждому больному необходимы, в первую очередь, точная топоическая диагностика локализации патологического процесса, что позволит заработать наиболее оптимальные хирургические доступы к органу.

В связи с внедрением в клинику неинвазивных методов исследования, позволяющих объективно количественно оценивать анатомию сердца как в постнатальном, так и в пренатальном периодах развития, возникает необходимость проведения направленного количественного изучения формообразовательных процессов в развивающемся сердце с целью достижения максимальной клинической информативности ультразвукового исследования.

В настоящее время имеется ряд публикаций, посвященных анатомо-эхокардиографическим сопоставлениям при изучении сердца, однако все исследования касаются только постнатального периода онтогенеза. Вместе с тем, важным является появление аномалий развития сердца еще во внутриутробном периоде, что во многом может предопределить тактику ведения родового периода и выработку рекомендаций по прерыванию беременности.

В последнее время появился ряд работ, изучающих формообразовательные процессы в сердце человека при помощи эхокардиографии на этапах пренатального развития, а также изучающих формирование и объемно-линейные характеристики полостей сердца и его стенок, однако эти работы не охватывают всего периода внутриутробного развития человека, ограничиваясь лишь определенными временными диапазонами эмбрионального или плодного периода, и выполнены, в основном, только в клиническом аспекте.

В единичных анатомических работах последнего времени синтопия сердца, его полостей и динамика его роста прослеживается на протяжении раннего онтогенеза или делается попытка выделить в пренатальном развитии сердца плода периоды, в течение которых происходят наиболее существенные изменения интегрирующих параметров разнимоющегося сердца или его пространственных взаимоотношений.

Помимо изучения формы развивающегося сердца, важным является анализ различных структурных компонентов сердечной стенки в отношении их

дифференцировки. В известной научной литературе по морфологии сократительного, сосудистого, нервного компонентов стенки сердца широко представлены их онтогенетические преобразования, однако взаимоотношения между указанными компонентами на этапах онтогенеза описаны в значительно меньшей степени.

В соответствии с этим возникает необходимость проведения комплексного анатомического исследования, оценивающего морфогенез сердца и лежащие в его основе дифференцировочные процессы компонентов сердечной стенки на различных этапах пренатального онтогенеза.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность и своевременность изучения особенностей формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза

Все конструктивные замечания и пожелания, способствующие дальнейшему улучшению знаний по исследовательской проблеме, будут приняты авторами с благодарностью.

Авторы

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Форма, топография, линейные и весовые показатели сердца человека в онтогенезе

Топографию сердца, форму его полостей можно изучать различными методами: анатомическими, рентгенологическими и с использованием ультразвука (эхокардиография). Каждый из методов имеет свои положительные и отрицательные моменты. Клинические методы, несмотря на их меньшую информативность, являются более функциональными. Анатомические методы исследования сердца позволяют более детально изучить орган в целом, его части, отдельные компоненты стенки.

В связи с внедрением в клинику ультразвуковых методов исследования сердца, появляется возможность сопоставления данных о топографии, форме сердца клинически и анатомически. Это позволяет повысить информативность, объективизировать данные клинического исследования.

В классических и специальных руководствах по анатомии описание сердца приводится как изолированного органа (Михайлов С. С., 1955; Жеденов В.Н., 1960; Огнев Б.В., Фраучи В.Х., 1960; Андронеску А., 1970; Мишалов В.Д., 1986; Михайлов С. С., 1987; Кирьякулов Г.С., Яблучанский Н.И., Шляховер В. Е. и др., 1990). Многие исследователи изучают отдельные части сердца (Жукова В. А., 1974; Копейкин Н.Г., Белов Н.Н., Раменский И.А., 1974; Кулик Я.П., Марущенко Г. Н., 1982; Коваленко В.Н., Козлов В.А., 1984; Datta A., Mukherjee M., Ghosh S., 1984; Маковецкий В. Д., Козлов В.А., Коваленко В.Н., 1985; Козлов В.А., 1989; Кульчицкий К.И., Соколов В.В., Марущенко Г.Н., 1990). Ряд авторов, описывая форму сердца, представляют в основном качественные характеристики, повторяя исследования прошлых лет (Елкин

Н.И., 1970; Астахова А. Г., 1972; Таланкин В.М., 1973; Чермак И., Каржукова И., 1975; Крысько Т.Г., 1977; Елисеев О.М., 1978; Касым-Ходжаев И., 1983).

В исследовательских работах последних лет встречаются данные о динамике роста сердца и его синтопии на протяжении пренатального (Демидов В.Н., 1979; Domenech-Mateu J. M., 1988; Paladini D., Chita S.K., Allan L.D., 1990; Figueira R. R., Prates J.C., Hayashi H., 1991) и раннего постнатального онтогенеза (Чигогидзе Н.А., Ваулина Т.Н., Кирокосян С.В., 1979; Фальковский Г. Э., Беришвили И.И., 1982), однако эти данные не систематизированы и не отражают полной картины последовательного становления сердца на этапах онтогенетического развития.

С развитием кардиохирургии начался новый этап в изучении сердца. Появились различные исследования, касающиеся обоснования оперативных доступов, топографии сердца и его камер (Савицкая Е.В., 1958; Савчук И.Ю., 1967; Гамдлишвили-Филатова А.В., 1970; Болгов А. А., 1973; Люде М. Н., Чеканов В. С., Милаева М. А. и др., 1986; Михайлов С. С., 1987; Cabrol C., Gandjibakhch I., Pavie A. et al., 1987).

Важным количественным показателем сердца является его масса, которая позволяет судить о динамике роста (Карлсон Б., 1983).

Анализ литературных данных об изменении массы сердца на протяжении онтогенеза показал, что имеются противоречивые суждения о скорости нарастания массы в различные периоды онтогенеза. Данные многих авторов не сопоставимы друг с другом (Валькер Ф.И., 1951; Hort V., 1953; Linzbach A.J., 1960; Мишалов В.Д., 1986) и носят во многом отрывочный характер.

Единичные исследования массы и линейных размеров сердца эмбрионов и плодов касаются изучения избранных периодов и не охватывают всего пренатального периода онтогенеза (Демидов В.Н., 1979; St. John Sutton Martin G., Raichlen J., Reichek N., 1984; Resell B. A., Papp J.G., 1984; Alvarez L., Aranega A., Saucedo R. et al., 1987; Mandarin-de-Lacerda C.A., 1991).

В последнее время в связи с широким внедрением неинвазивных методов исследования сердца плодов значительно возрос интерес к вопросу топографии

и развития сердца человека в пренатальном периоде онтогенеза. Проблема органогенеза сердца, аномалий расположения не нова в морфологии, но в то же время многие аспекты ее до сих пор мало изучены и разработаны. Благодаря появлению новых методов прижизненного изучения сердца плодов, таких как ультразвуковой метод, ядерно-магнитный резонанс, появилась возможность прижизненного наблюдения за процессами формообразования нормального сердца плодов и диагностики аномального его расположения (Бухарин В.А., Подзолков В. П., 1979; Ishii A., Tatsunami S., Satoh G. et al., 1990; Dolkart L.A., Reimers F.T., 1991 Bronshtein M., Siegler E., Esholi Z. et al., 1992). В связи с этим, перед морфологами стоит важная задача по-новому с позиций прикладного значения, изучить топографию развивающегося сердца.

В последние годы всестороннему изучению причин, вызывающих разнообразные отклонения в нормальном органогенезе плода, синдром задержки развития плода уделяется большое внимание (Бунин А.Е., Федорова М.В., 1988; Белоусов М.А., Титченко Л.И., 1991; Демидов В.Н., Логвиненко В.А., Бычков П.А. и др., 1991; Назаренко Л.Г., 1992). Ультразвуковая диагностика данных отклонений в нормальном развитии основана на сопоставлении биометрических данных, полученных в ходе фетометрии, с нормативными значениями для данного периода развития. Однако разработанные оценочные таблицы и графики внутриутробного роста (Демидов В.Н., 1979; Федорова М.В., 1991; Гордиенко И.Ю., 1992; Яковенко Е.А., 1994) предусматривают широкий диапазон колебаний и значительную вариабельность параметров применительно к линейным размерам развивающегося сердца человека, что вызывает необходимость сопоставления данных, получаемых при измерении линейных параметров сердца человека на анатомических срезах в морфологическом исследовании с данными, получаемыми при анализе анатомического скрининга в соответствующие периоды гестационного возраста.

Данные, представленные в классических руководствах, разделах учебников, монографиях по эмбриогенезу сердца человека (Кнорре А.Г., 1971;

Станек И., 1977; Карлсон Б., 1983; Бобрик И.И., Минаков В.И., 1990) не могут в полной мере обеспечить необходимой информацией клиницистов при проведении эхокардиографии матки беременных женщин и трактовки получаемых результатов. Наблюдение же за формообразованием сердца плодов может способствовать ранней диагностике пороков развития, аномалий расположения и разработке адекватной стратегии ведения беременности.

В последнее время топография сердца применительно к эхокардиографии стала занимать большое место в исследованиях морфологов, причем, в основном, в постнатальном онтогенезе. Проведение анатомо-клинических сопоставлений по топографии сердца (Коваленко В.Н., Рудинская А.И., 1980; Беленков Ю.Н., Рыфф И.М., 1981; Sutherland G. R., Godman M. J., Smallhorn J.F., 1982; Кузнецова Л. М., 1983; Привес М.Г., Косоуров А.К., Карпов А. П. и др., 1987; Козлов В.А., 1989; Tan J., Silverman N.H., Hoffman J.I. et al., 1992; Вакуленко И. П., 1996) продвинуло развитие анатомии на новый этап. Работ, касающихся описания топографии сердца на всем протяжении пренатального онтогенеза в изученной нами литературе не выявлено. Единичные исследования эмбрионального органогенеза построены на описаниях камер сердца, его формы и не содержат полной информации, помогающей более объективно трактовать данные, получаемые при эхокардиографии плодов.

Проследить процесс формообразования сердца в пренатальном онтогенезе без определения массы, линейных размеров представляется сложной задачей. Сразу следует отметить, что анализ изменения массы и линейных размеров сердца эмбрионов и плодов по данным литературы выявляет следующее: во-первых, эти данные касаются в большей степени поздних плодов; во-вторых, они разноречивы; в-третьих, не охватывают всех периодов пренатального онтогенеза; в-четвертых, эти данные имеются в сравнительно "старых" источниках (Пузик В.И. Харьков А.А., 1948; Валькер Ф.И., 1951; Hort V., 1953).

Linzbach (Linzbach A.J., 1960) пишет, что при весе эмбриона 1 грамм сердце весит 10 мг. У новорожденных оно достигает веса 20 г, увеличивая

массу за пренатальный онтогенез в 2000 раз. Данные, представленные другими авторами, противоречивы. Нам представляется, что на то время необходимости получения данных динамики массы, линейных размеров развивающегося сердца не было. Актуальным это становится с внедрением методов неинвазивного исследования в клинике. В специальных клинических исследованиях приводятся показатели линейных размеров сердца плодов и первичное сопоставление с данными, полученными при анатомическом исследовании, показывает их разноречивость и несопоставимость. В связи с этим возникает необходимость проведения таких исследований.

Таким образом, известные данные по топографии сердца эмбрионов и плодов единичны и не обеспечивают информацию для объективизации, уточнения показателей, получаемых при столь информативном, неинвазивном методе, как эхокардиография. Динамика же весовых показателей и линейных размеров сердец плодов разноречива и не систематизирована. Естественно, что появление новых методов диагностики требует разработки и получение новых морфологических характеристик органов и, в частности, сердца.

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на большое количество работ по изучению топографии сердца, его камер, весовых и линейных характеристик, имеется ряд нерешенных вопросов. Не изучена динамика изменений массы, линейных размеров сердца на протяжении пренатального онтогенеза, крайне мало освещен в научной литературе внутриутробный период развития плода в прикладном аспекте. Имеющиеся данные в ряде случаев противоречивы, мало сопоставимы, так как касаются различных возрастных групп и получены при использовании разных методик. Практически отсутствуют сведения о синтопии сердца ранних плодов.

С другой стороны, внедрение в практику неинвазивных клинических методов исследования сердца в эмбриональном и плодном периоде развития требует детальных анатомических данных о синтопии сердца, его форме и форме сердечных камер.

Формирование структурной организации миокарда в раннем онтогенезе

В современной научной литературе, рассматривающей вопросы становления взаимодействий между отдельными компонентами стенки сердца, большое внимание исследователей уделено изучению паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в органе.

Функциональные и морфологические особенности кардиогеля до появления в миокарде стромальных элементов описаны Hurle с соавторами (Hurle J.M., Lafarga M., Ojeda J. L., 1979; Hurle J.M., Garcia-Martinez V., Ros M. A., 1990). Структурирующее влияние кардиогеля, в образовании которого принимают участие эндотелиальные клетки на формирование гистоархитектоники сердца подробно изучено Nakamura с соавторами (Nakamura A., Manasek F.J., 1981), Лейтан (Лейтан Е.Б., 1972), Viragh с соавторами (Viragh S., Szabo E., Challice C.E., 1989). Проникновение в миокард первичных сосудов считают началом развития стромального аппарата органа (Стебельский С.Е., Коваленко В. Н., Маковецкий В.Д. и др., 1979). У человека этот период приходится на 8-10-ю неделю эмбриогенеза (Надь Д., 1962).

Наиболее подробное описание структурных изменений в начальный период развития стромы мы обнаружили в публикации у Arrechedera с соавторами (Arrechedera H., Strauss M., Arguello C. et al., 1984). По мнению авторов, в миграции соединительнотканых клеток на ранних этапах развития миокарда большое значение имеет внеклеточный матрикс, синтезируемый кардиомиоцитами.

По данным Г. Г. Павлова (Павлов Г.Г., 1991), в миокарде в раннем эмбриогенезе формируются две генерации стромальных структур провизорная и дефинитивная. Провизорные фибробласты дифференцируются из хондронной ткани сердца, а дефинитивные - растут от коллекторов коронарной системы. Автор указывает, что различия в функциональном

значении элементов стромы на более поздних этапах онтогенеза обусловлены эквивокальностью их происхождения.

При стереологическом анализе тканевых компонентов миокарда человека в раннем пренатальном онтогенезе Л. М. Непомнящих с соавт. (Непомнящих Г. И., Лушникова Е.Л., Туманов В.П., 1983) было установлено, что относительный объем мышечных клеток сохраняет стабильность в период с 4-й по 4-ю неделю эмбриогенеза, относительный объем соединительнотканых клеток, межклеточного пространства снижается, а относительный объем капилляров нарастает. Авторами было отмечено относительное опережение в дифференцировке сосудистого русла по сравнению с другими компонентами стромы.

В постнатальном онтогенезе паренхиматозно-стромальные взаимоотношения подвержены существенным изменениям (Кочетов Н.Н., 1987). Наиболее существенной чертой развития гистоструктуры миокарда в этот период является нарастание удельного объема стромы и соединительнотканых компонентов в ней (Жукова В. А., 1974). В ряде работ указывается на дальнейшее, увеличение в постнатальном онтогенезе поверхности капилляров, их относительной длины и объема, площади поперечного сечения (Козлов В.А., 1985; Mattfeldt T., Mall G., 1987).

Структурированное описание динамики относительного объема стромальных компонентов сердца крыс в постнатальном развитии мы обнаружили у Г.Е.Загоруйко (Загоруйко Г. Е., 1989), который показал, что относительный объем клеточных элементов стромы повышается к 10-м суткам жизни и в дальнейшем снижается, а относительный объем основного вещества соединительной ткани после 10-х суток эмбриогенеза увеличивается.

Анализ литературных источников показал, что наиболее обширная информация накоплена о взаимоотношениях между различными компонентами сердечной стенки в зрелом сердце (Маковецкий В.Д., Коваленко В.Н., Тимошенко А.О., 1979; Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981; Непомнящих Г. И., Лушникова Е.Л., Туманов В.П., 1983; Шляховер В.Е., Яблчанский Н.И.,

Шевченко В.И., 1983; Гавриш А.С., 1984) и при различных патологических состояниях миокарда (Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Непомнящих Г.И., 1986; Непомнящих Л. М., Колесникова Л. В., Туманов В. П. и др., 1987; Непомнящих Л.М., Колесникова Л. В., Непомнящих Г.И., 1989).

По данным Л. М. Непомнящих и соавт. (Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Непомнящих Г.И., 1986) паренхима зрелого миокарда крыс составляет 88,8 % от объема ткани, соединительная ткань - 8,8 %, элементы микроциркуляторного русла - 7,3 %. Из других источников известно, что относительный объем кардиомиоцитов в дефинитивном миокарде крыс колеблется в пределах 80-87% (Anversa P., Vitali-Mazza L., Loud A. V., 1975; Колесникова Л.В., Непомнящих Л.М., 1978). В миокарде половозрелых кроликов этот показатель составляет только 76,2% (Непомнящих Л.М., Колесникова Л. В., Непомнящих Г.И., 1989). По данным Е.В.Черновой и соавторов (Чернова И. А., Писцева Т.В., Замараева Е.В., 1980), в дефинитивном миокарде крыс клетки соединительной ткани составляют 2%, соединительнотканые волокна - 0,2%, основное вещество соединительной ткани - 8,0%. Пролиферативная активность интерстициальных клеток миокарда сохраняется в течение всей жизни (Замараева Е.В., 1989).

Абсолютные количественные соотношения клеток паренхимы и стромы существенно отличаются от относительных объемов этих клеток: с возрастом количество клеток соединительной ткани миокарда кроликов на 1 мышечную клетку возрастает (Малышев И.И., 1993); число ядер соединительнотканых клеток в зрелом миокарде крысы в два раза больше числа ядер кардиомиоцитов (Леонтьева Т.А., 1973), а количество эндотелиальных клеток втрое превышает число мышечных (Непомнящих Л.М., Колесникова Л. В., Непомнящих Г.И., 1989). В исследованиях Н.Н.Цирекидзе (Цирекидзе Н.Н., 1982) установлено, что абсолютное количество кардиомиоцитов после 1-го месяца жизни мышей сохраняется стабильным.

Анализ тканевых стереологических показателей в различных слоях зрелого миокарда крыс свидетельствует о том, что наиболее вариабельными

параметрами в миокарде являются поверхностная плотность капилляров, относительный объем соединительной ткани, а также поверхностно-объемное соотношение кардиомиоцитов (Федосеев В.А., Лошакина Е.Б., Ионина И.А., 1992; Федосеев В.А., Казимирский А. Н., Ионина И. А. и др., 1993).

Используя оригинальную методику, Г. Г. Автандилов (Автандилов Г. Г., 1980) показал, что интенсивность кровоснабжения миокарда зависит от стереологических соотношений в системе "капилляр - кардиомиоцит". В исследованиях В. Д. Мишалова (Мишалов В. Д., 1986) установлено, что в зрелом миокарде достигается оптимальное соотношение между капиллярами и мышечными волокнами, равное 1:1.

Возрастные изменения стромального аппарата в позднем постнатальном развитии связывают с разрастанием соединительной ткани по ходу сосудов, снижением плотности капилляров, увеличением вариабельности диаметра капилляров (Давыденко О. А., 1976; Непомнящих Л. М., Лушникова Е. Л., Непомнящих Г. И., 1986), существенными изменениями в гистохимическом составе соединительной ткани.

Наряду с количественным изучением паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в сердце внимание исследователей было направлено на углубление представлений о функциях стромального аппарата миокарда и, в частности, его соединительной ткани. Помимо общих функций, таких как трофика, опора, компартментализация (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981), в функционировании соединительной ткани миокарда выделяют особенности, связанные с тканеспецифичными свойствами. Этими дополнительными функциями являются: 1) формирование изолированных электрических синцитиев и установление контактов между ними (Dolber P.C., Spach M.S., 1987); 2) участие в сокращении миокарда (Little C.D., Davis L.A., Love L.L. et al., 1987; Малышев И.И., 1993); 3) предотвращение перерастяжения, восстановление первоначальной длины кардиомиоцита после сокращения (Robinson T.F., Cohen-Gould L., Factor S.M., 1983; Caulifield J.B., Tao S. B., Nachtigal M., 1985).

Выделяют также функции соединительной ткани, имеющие важное значение в раннем эмбриогенезе. Такими функциями являются индукционная роль в морфогенетических взаимодействиях, влияние на дифференцировку различных тканей, в том числе и мышечной (Robert L., Robert B., 1974; Haba G., Kamani H., Teide D., 1975; Reddi A., 1976; Ketley J., Orkin R., Martin G., 1976; Pearson M.L., Epstein H.F., 1982; Little C.D., Davis L.A., Love L.L. et al., 1987).

Wiens и соавт. (Wiens D., Sullivan M., Spooner B.S., 1984) установили, что формирование миофибрилл в развивающихся кардиомиоцитах невозможно при подавлении синтеза коллагена и выдвинули предположение об участии коллагена в синтезе сократительных белков и сборке их в миофибриллы.

В. В. Серов и соавт. (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981) объединили морфогенетическую и индукционную функции соединительной ткани и определили их как информационно-регуляторные. Авторами была сформулирована концепция о клетках соединительной ткани как короткодистантных регуляторах на микрорегионарном уровне. Регуляторные влияния этих клеток связаны с синтезом "структурных медиаторов"-коллагеновых и других волокон (Little C.D., Davis L.A., Love L.L. et al., 1987), особыми свойствами клеточной поверхности соединительнотканых клеток, выходом низко- и высокомолекулярных веществ, образующихся в процессе жизнедеятельности и гибели клеток (Kadar A., Gardner D., Bush B., 1972).

Регуляция пролиферации клеток миокарда со стороны организма происходит в соответствии со скоростью биологического созревания вида и особи. В.Я.Бродский с соавт. (Бродский В.Я., Арефьева А.М., Делоне Г.В., 1991), И.Д.Шперлинг, Л. А. Аракелян (Шперлинг И.Д., Аракелян Л. А., 1989) и Adler, Schroff (Adler C.P., Schroff S., 1983) подтвердили наличие временного контроля в процессе роста сердца, зависимость количества ДНК в дефинитивном сердце и количества клеточных генераций от темпов развития вида и особи. Это иллюстрируется индивидуальными вариациями не только в индексе меченых ядер и митотическом индексе на стадиях онтогенеза, но и различиями в количестве кардиомиоцитов у особей одного возраста и с близкой

массой сердца (Бродский В. Я., Арефьева А. М., Цирекидзе Н. Н., 1983; Шперлинг И. Д., Аракелян Л. А., 1989).

Очевидно, что огромную роль в регуляции пролиферации кардиомиоцитов играет их нарастающая дифференцировка. Выход миоцитов сердца крыс из митотического цикла совпадает как с накоплением "критической" массы миофибрилл (Румянцев П.П., 1973), так и с дифференцировкой структур, появление которых совпадает с прекращением размножения кардиомиоцитов, - нексусов (Bugaisky L., Zak R., 1979), Т-системы; причем стадии развития сердца, когда начинает формироваться Т-система идентичны у различных животных (Forbes M.S., Sperelakis N., 1984).

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют о значительных сдвигах в паренхиматозно-стромальных взаимоотношениях в миокарде, а также о существенной структурно-функциональной взаимосвязи между кардиомиоцитами и стромальными элементами миокарда в ходе индивидуального развития. В то же время много вопросов, касающихся межклеточных взаимодействий в ходе гистогенеза миокарда, лишь поставлено, но отнюдь не решено. Наиболее важными представляются количественные аспекты проблемы, а также соотношение различных типов взаимодействий на этапах онтогенеза.

Развитие сердца в онтогенезе описано в ряде фундаментальных работ (Patten B.M., 1960; Кнопpe A.Г., 1961; Robb J.S., 1965; Kozlov V.A., Shponka I.S., Tverdokhleb I.V., 1994).

Значительная сложность указанной проблемы обусловила использование разнообразных биологических объектов в качестве модели для изучения становления сердца как органа в онтогенетическом аспекте - амфибий (Lemanski L. F., 1973; Дробышева Р.А. , 1975), птиц (De Naan R.L., 1963; Rumyantsev P.P., 1963; Хлопонин П.А., 1976), млекопитающих (Page E., Earley J., Power B., 1976; Афанасьев Ю.И., Горячкина В. Л., 1977; Румянцев П.П., 1978), в том числе и человека (Волкова О.В., Пекарский М.И., 1976; Lichnovsky V., Obrucnic M., Jirik P., 1976).

На многих биологических моделях было показано, что интенсивность процесса дифференцировки в различных слоях стенки сердца в значительной степени связана с показателями пролиферативной активности кардиомиоцитов (Зашихин А. Л., 1976; Белов Л.Н., Леонтьева Т.А., Коган М. Е., 1977). Установлено, в частности, что митотический индекс сердечных миоцитов в составе компактного слоя миокарда существенно превышает значения, установленные для клеток трабекулярного слоя (Jeter J.R., Cameron I.L., 1971).

Наряду с указанными различиями, в исследованиях Gross с сотрудниками (Gross W.O., Muller C. A, 1977) выявлен широкий ряд сдвигов, отличающих клетки компактного и трабекулярного слоев по их форме, размерам, характеру развития цитоплазматических и ядерных структур.

По мнению Ostadal с соавт. (Gross W.O., Muller C. A, 1977), Dusek с соавт. (Dusek J., Ostadal B., Duskova M., 1975) и ряда других исследователей, трабекуляция внутреннего слоя миокарда, содержащего клетки с меньшей степенью дифференцировки, имеет значение для снабжения мышцы сердца кровью непосредственно из полости. Сопоставляя эти сведения, П.П.Румянцев (Румянцев П.П., 1982) делает заключение о том, что полостной тип питания является у высших позвоночных отражением общей филогенетической закономерности.

Интересным феноменом, сопровождающим ранний кардиомиогенез, является избирательная гибель сократительных клеток при достижении определенного уровня цитодифференцировки, обнаруженная в сердце эмбрионов кур (Manasek F.J., 1969; Хлопонин П.А., 1976), крыс (Ямщиков Н.В., 1985), человека (Pexieder T., 1975). По мнению авторов, наблюдаемое явление генетически детерминировано и необходимо для нормального течения морфогенетических процессов в органе.

Результаты исследования разнообразных морфологических проявлений становления структурной организации миокарда на ранних этапах развития обобщены и проанализированы в ряде обзоров (Джандиери К.Н., 1974;

Barbieri N.J., 1974; Martin H., Meyer R., 1980; Бродский В.Я., Карлсон Б.М., Арефьева А.М., 1986; Kozlov V.A., Shponka I.S., Tverdokchleb I.V, 1994).

У человека с 4-й недели пренатального развития, у крысы с 12-х суток эмбриогенеза в миокарде происходит обособление компактного, губчатого и трабекулярного слоев (Challice C.E., Viragh S., 1974). Появление губчатого слоя имеет важное значение, так как на ранних стадиях развития питание сердечной мышцы осуществляется непосредственно из полости желудочка (Ostadal B., Schiebler T.H., 1971; Волкова О.В., Пекарский М.И., 1976). Морфометрические данные, полученные Lichnovsky и соавт. (Lichnovsky V., Obrucnic M., Jirik P., 1976; Lichnovsky V., 1984), отражают более активные процессы миофибриллогенеза в компактном миокарде человека с 4-й по 6-ю неделю пренатального развития: относительный объем миофибрилл и митохондрий в компактном слое возрастает на 25% и 50% соответственно, в трабекулярном слое - на 9% и 15%. Компактный миокард, по мнению автора, играет решающую роль в сокращении сердца.

Развитие гемомикроциркуляторного русла в сердце человека и экспериментальных животных

Для целостного понимания морфогенеза сердца важно изучать не только орган в целом, но и структурную организацию его стенки. Сердечная стенка на протяжении онтогенеза претерпевает ряд морфологических изменений, что особенно выражено в пренатальном развитии. Одним из важных структурных компонентов стенки является сосудистое русло, в частности микроциркуляторное. Изучению кровеносной системы сердца в онтогенезе посвящено значительное количество исследований (Огнев Б.В., Фраучи В.Х., 1960; Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И., 1975; Соколов В.В., Брежнев Ф.Ф., Литвинова Л.В. и др., 1978; Мишалов В.Д., 1986; Соколов В. В., Брежнев Ф.Ф., 1986; Козлов В.А., 1989; Стебельский С.С., Кульчицкий К.И., Козлов В.О. и др., 1993). Значительно меньшее количество исследований посвящено пренатальному развитию кровеносных сосудов (Роменский О.Ю., 1969; Габченко А.К., 1972; Дубинина Р. В., 1972; Яценко Т.Б., Лейтан Е.Б., 1972; Новиков И.И., 1975; Маковецкий В.Д., Козлов В. А., Мишалов В.Д., 1984; Бобрик И. И., Шевченко Е. А., Парахин А. И. и др., 1984).

По мнению В.В.Куприянова (Куприянов В.В., 1978), И. И. Бобрика и соавт. (Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г., 1991), на ранних этапах эмбрионального развития млекопитающих наблюдается качественная перестройка внутриорганной системы транспортных коммуникаций, в ходе которой ведущую роль в обеспечении адекватного метаболизма развивающихся тканевых структур берет на себя формирующееся протокапиллярное русло. Смена дососудистой микроциркуляции презумптивным внутриорганным первичным кровеносным руслом является важным и обязательным этапом органогенеза.

При изучении сердца млекопитающих И.И. Бобрик и сотр. (Бобрик И. И., Морин М. В., Шевченко Е.А. и др, 1975; Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. и др., 1986) установили, что ведущая роль в организации путей

микроциркуляции принадлежит мезенхиме: отростки мезенхимных клеток, контактирующие между собой, отграничивают тканевые отсеки, которые в зависимости от величины представляют собой межклеточные каналы или щели. По данным В. В.Куприянова с соавт. (Куприянов В.В., Бобрик И.И., Караганов Я. Л., 1986), образование первичных кровеносных капилляров осуществляется *in situ* в результате канализации интерстициальных щелей. На ранних этапах эмбриогенеза указанные транспортные коммуникации, по которым движется интерстициальная жидкость, выстланы моноцеллюлярным слоем "береговых" клеток, которые развиваются в примордиальные эндотелиоциты, что сопровождается значительным уплощением и удлинением клеток.

При ультраструктурном исследовании Е. А. Шевченко с сотр. (Шевченко Е.А., Парахин А. И., 1984) обнаружили в цитоплазме примордиальных клеток немногочисленные крупные микропиноцитозные везикулы и вакуоли, не свойственные окружающим клеткам мезенхимы. Авторы утверждают, что удлинение интерстициальных каналов и щелей, а также рост капилляров в длину осуществляется путем митотического деления примордиальных эндотелиоцитов. Согласно многочисленным литературным данным, для эндотелиоцитов протокапилляров характерна чрезвычайно высокая пролиферативная активность, обеспечивающая возрастание клеточной популяции (Ausprunk D. H., Knighton D. R., Folkmann J., 1974; Шевченко Н. А., 1981; Bar T., Guldner F. N., Wolff J. R., 1984; Form D. M., Pratt B. M., Madri J. A., 1986). При этом митотический индекс эмбрионального эндотелия может достигать 23%. И.И.Новиков (Новиков И. И., 1975) считает допустимым преобразование межтрабекулярных пространств и лакун миокарда в звенья ГМЦР коронарного круга.

В.В.Куприянов с соавт. (Куприянов В.В., Бобрик И.И., Караганов Я.Л., 1986) выделяют три основных механизма, обеспечивающих смену диффузного протокапиллярного русла вторичным органоспецифичным гемомикроциркуляторным руслом: 1) редукция части протокапилляров; 2) формирование артериолярного и веноулярного звеньев из протокапилляров за

счет дифференцировки паравазальной соединительной ткани в клеточные компоненты соединительнотканной и мышечной оболочек; 3) возникновение вторичных кровеносных капилляров и дальнейшие динамические преобразования вторичной капиллярной сети. По мнению В. В. Куприянова (Куприянов В.В., 1978), осуществление указанных механизмов обуславливает появление звеньев - и органоспецифичных черт организации эндотелиоцитов. При этом одним из наиболее ранних признаков дифференцировки развивающихся клеток соединительной ткани является изменение их ориентации вдоль длинной оси сосуда (Blatt H.J., 1973; Бобрик И.И., Черкасов В.Г., 1983).

Новообразование вторичных кровеносных капилляров осуществляется почкованием на основе предшествующих микрососудов (Яровая И. М., 1972; Wolff J. R., Bar T., 1972; Волкова О. В., Юрьев Ю. П., Донская М. Ф., 1975; Черкасов В. Г., 1979; Merlen J. F., 1983; Гурина О. Ю., Куприянов В. В., Миронов А. А. и др., 1985).

В.В.Куприянов и соавт. (Куприянов В.В., Бобрик И.И., Караганов Я. Л., 1986) выделяют ряд стадий в процессе вторичного ангиогенеза: почкообразование, анастомозирование, ремоделирование и дифференцировку сегментов сосудистой сети на артериоларный и веноулярный отделы.

Особый интерес представляют исследования, посвященные изучению временных особенностей становления системы микроциркуляции сердца человека. Р.В. Дубинина (Дубинина Р. В., 1972) у 6-недельных эмбрионов отмечала появление зачатков венечных артерий. Сосудистая система в этот период представлена межтрабекулярными пространствами в виде сети трубок, выстланных эндотелием и широко открывающихся в камеры сердца. На 9-10-й неделе внутриутробного развития в сердце человека появляются первичные капилляры (Яценко Т. Б., Лейтан Е. Б., 1972; Лейтан Е. Б., 1974). К 12-й неделе количество межтрабекулярных пространств и их величина уменьшаются; устанавливается связь между синусоидами и ветвями венечных артерий,

врастающих в толщу миокарда (Колосовский В. Н., Ермакова В. А., 1966; Conte G., Pellegrini A., 1984).

По данным Е.Б.Лейтан с соавт. (Лейтан Е. Б., Непомнящих Л. М., 1979), первые кровеносные сосуды у эмбрионов человека обнаруживаются субэпикардially в виде скопления тесно лежащих клеток, в просвете между которыми находятся форменные элементы крови. Авторы не смогли определить принадлежности сосудов к артериальному или венозному руслу по причине незначительного структурного развития сосудистой стенки.

В отличие от указанных авторов, в исследованиях McBride с соавт. (McBride R. E., Moore G. W., Hutchins G. M., 1981), Hirakow (Hirakow R., 1983) было установлено, что самые ранние сосуды обнаруживаются субэпикардially в конце 4-й недели развития в виде скопления примитивных эритробластов, окруженных первичными эндотелиальными клетками, похожими на кровяные островки. Licata (Licata R.H., 1962) выявил развитие *in situ* в субэпикардiallyм пространстве первичных сосудов в виде примитивных сосудистых сплетений эндотелиальных каналов.

При обобщении многочисленных экспериментальных данных об источниках ангиогенеза Lichnovsky с соавт. (Lichnovsky V., Obrucnic M., Kraus J., 1978) пришли к заключению, что капилляры сердца формируются из нескольких источников: 1) из кровяных островков эпикарда; 2) из зачатков мезенхимной интерстициальной ткани компактного миокарда и 3) из оставшейся части губчатого миокарда. Принимая во внимание типы организации системы микроциркуляции на различных этапах онтогенеза, А. К.Габченко (Габченко А. К., 1976) выделяет 2 периода в развитии кровоснабжения сердца человека на ранних этапах его развития: 1) синусоидный, который длится до 7-9-й недели, когда питание происходит только из полостей сердца и 2) смешанный, подразделяющийся на ранний и поздний.

Так, в раннем периоде (9-10 недель) к синусоидному типу добавляются элементы коронарной сосудистой системы. В позднем периоде (10-12 недель) в

питании сердечной стенки принимают участие и экстракоронарные источники (Амиров Ф.Ф., Габченко А. К., 1979).

При изучении миокарда 6-9-недельных эмбрионов человека Е.Б.Лейтан (Лейтан Е.Б., 1974) обратил внимание на существенное различие в тканевой организации различных участков миокарда, которое в значительной мере обусловлено соответствующими различиями их кровоснабжения. Исходя из этого, автор делает заключение о том, что в данный период происходит закономерная смена полостного типа кровоснабжения сосудисто-аортальным, причем к 3-4-му месяцу развития последний приобретает черты звеньеспецифичности.

К 3-му месяцу пренатального развития основным компонентом системы микроциркуляции развивающегося миокарда становится гемомикроциркуляторное русло (Роменский О.Ю., 1969; Manasek F.J., 1971; Иркин И.В., 1980).

Начиная с 4-го месяца пренатального развития человека происходит дифференцировка ГМЦР на звенья, совершенствуется строение сосудистой стенки. Существенные преобразования происходят в распределении, ориентации и количестве сосудов гемомикроциркуляторного русла (Шахламов В. А., 1967; Шевченко Е.А., Парахин А.И., 1984).

В последнее время появились ряд работ, посвященных изучению ангиоархитектоники ГМЦР сердца с применением методов сканирующей электронной микроскопии коррозионных препаратов (Anderson B.G., Anderson W. D., 1980; Cannon M. S., Wagner J.W., Gerald J. B. et al., 1980; Караганов Я.Л., Гусев С.А., Миронов В.А., 1984; Izumi T., Yamazoe M., Shibata D., 1984; Маковецкий В.Д., Миронов А.А., Миронов В.А., и др., 1987). Эта методика позволила по-новому подойти к вопросам пространственной ориентации сосудов, об особенностях рельефа сосудистой стенки. В то же время, существуют лишь единичные исследования, использующие сканирующую электронную микроскопию коррозионных препаратов для уточнения характера изменений трехмерной организации ГМЦР на различных этапах онтоге-

нетического развития, в особенности на ранних его стадиях (Гусев С.А., 1981; Караганов Я. Л., Миронов А. А., Миронов В. А. и др., 1981; Караганов Я.Л., Миронов А.А., Миронов В.А., 1986). В исследованиях В.Д.Маковецкого с соавт. (Маковецкий В.Д., Стебельский С.Е., Шишло В.К. и др., 1986) установлено, что на этапах индивидуального развития трехмерная организация сосудистого русла сердца имеет ряд особенностей. Так, в частности, в позднем периоде сосуды миокарда характеризовались неравномерностью диаметра на протяжении, повышенной извитостью, умеренно выраженными признаками звеньеспецифичности и ориентации капилляров, характерных для зрелого миокарда.

К концу внутриутробного периода развития человека отчетливо выявляются черты звенье- и органоспецифичности, закономерно формирующие дефинитивный характер кровоснабжения сердца. В то же время в научной литературе существует ряд сообщений о сохранении отдельных признаков, указывающих на незавершенность формирования взаимоотношений между элементами ГМЦР и сократительного аппарата органа (Самотейкин М. А., Иркин И. В., Баланчук О. В., 1972; Жукова В. А., 1980). Это обстоятельство связано, в первую очередь, с продолжающейся гистодифференцировкой миокарда.

Приведенные данные о закономерностях кардиомиогенеза в пре- и раннем постнатальном развитии говорят об очевидной общности основных тенденций, характеризующих протекание процесса дифференцировки миокарда у животных и человека. В то же время в большинстве публикаций отсутствуют сведения о количественной оценке морфо-функциональных параметров сердца, их сдвигов на различных этапах онтогенеза, а также уровня взаимодействия между отдельными структурными характеристиками, отражающими различные стороны органогенеза сердца. Комплексная стереометрическая характеристика миофибриллогенеза и становления митохондриального аппарата в изученных работах не использовалась. Морфолого-математический анализ применялся лишь в единичных исследованиях. Сведения о взаимоотношениях между

качественной и количественной сторонами дифференцировки сократительного и митохондриального аппаратов миокарда неполны; не установлены сроки ее завершения у человека.

Таким образом, в научной литературе уделено недостаточное внимание изучению развития взаимоотношений между различными структурными компонентами стенки сердца. В большинстве публикаций отсутствуют сведения о количественной оценке морфофункциональных параметров сердца, их сдвигов на различных этапах онтогенеза, а также уровня взаимодействия между отдельными структурными характеристиками, отражающими различные стороны органогенеза сердца. Практически отсутствуют сведения о количественном соотношении между процессами становления сократительного и гемомикроциркуляторного компонентов в составе органа. Спорным и до конца нерешенным остается вопрос о конкретных хронологических рамках различных событий дифференцировки и специализации структурных компонентов стенки сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы исследования

Материалом настоящего исследования послужили сердца и комплексы органов грудной клетки эмбрионов и плодов человека в количестве 172 объекта. Весь эмбриональный материал исследования, начиная с 4-й недели, был разделен на группы с интервалом в одну неделю, плодный - с интервалом в две либо четыре недели. Для топографо-клинического сопоставления в плодном периоде использованы следующие временные диапазоны: ранний плодный (9-16 недель), средний (17-26 недель) и поздний плодный (27-40 недель), которые используются для ультразвукового исследования. При топографическом описании ряд возрастных групп объединяли из-за отсутствия достоверных различий среди изучаемых параметров. Объем выборки случаев в каждой возрастной группе рассчитывали, исходя из 95%-ного уровня безошибочного суждения ($p < 0,05$) (Каминский Л.С., 1959; Плохинский Н.А., 1970; Автандилов Г. Г., 1973).

Распределение материала исследования представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Распределение материала анатомического исследования сердец
эмбрионов человека

Возрастные группы	4 нед	5 нед	6 нед	7 нед	8 нед	Всего
Количество объектов	16	16	18	18	26	94

Забор материала для анатомического исследования проводили в гинекологических и акушерских отделениях детской клинической больницы №2. Ультразвуковое исследование беременных проводилось на клинической базе МСО-6 г. Днепропетровска.

Распределение материала анатомического исследования сердец плодов
человека

Периоды плодного развития	Ранний	Средний	Поздний	Всего
	9-16 нед	17-26 нед	27-40 нед	78
Количество объектов	22	38	18	

Методики исследования и математической обработки данных

Морфологические исследования.

Для изучения пространственной ориентации, топографии, весовых показателей сердца и его частей были использованы топографические срезы сердца и грудной клетки в различных плоскостях, препарирование, измерение массы и линейных размеров.

Препарирование использовалось при изучении синтопии сердца и выделении сердца из грудной полости. Препарирование предварительно фиксированных эмбрионов проводилось под бинокулярной лупой по общепринятой методике.

Способ получения топографических срезов сердца и грудной полости. Топографические срезы эмбрионов получали из парафиновых блоков, в которые был предварительно залит фиксированный материал; плодов - после предварительного замораживания (рационализаторское предложение N 39/94). Топографические срезы получали в стандартных плоскостях, используемых при ультразвуковом исследовании в клинике.

Измерение массы. Определение массы сердца и его отдельных частей проводили на электронных весах по общепринятой методике (Даниярова А. Н., 1977).

Измерение линейных размеров сердца. При измерении сердца определяли ширину (расстояние между наиболее отдаленными точками во фронтальной

плоскости), длину по передней поверхности (от верхушки до места отхождения аорты и легочного ствола) и по задней поверхности (от верхушки до венечной борозды). Дополнительно рассчитывали соотношения между наибольшей шириной сердца и длиной по передней, а также задней поверхностям.

Для изучения структурных компонентов стенки сердца и их взаимоотношений использовали гистологические и полутонкие срезы, окрашенные стандартными гистологическими методиками.

Для *гистологического исследования* ткани сердца кусочки миокарда левого желудочка фиксировали в жидкости Буэна; после обезвоживания заключали в парафин. На санном микротоме МС-2 изготавливали срезы ткани толщиной 7 мкм и окрашивали кислым гемалауном по Майеру с последующим доокрашиванием 0,1% водным раствором эозина. Гистологические срезы, приготовленные из ткани, фиксированной 10 % нейтральным формалином, импрегнировали нитратом серебра по методу, описанному В. В. Куприяновым (Куприянов В.В., 1969).

Для приготовления обзорных препаратов также проводили окрашивание гистологических срезов с использованием железного гематоксилина Гейденгайна по методу Kurotaki, изложенному в руководстве Romeis (Ромейс Б., 1953). Для этого срезы после депарафинизации предварительно обрабатывали 2,5 % раствором железно-аммиачных квасцов в течение 6 мин при температуре +70°C и окрашивали раствором Гейденгайна (0,5 г гематоксилина в 10 мл этанола и 90 мл дистиллированной воды) в течение 4 мин при температуре +80°C. После обезвоживания окрашенные срезы заключали в бальзам.

Для приготовления полутонких срезов кусочки ткани из различных отделов сердца человека объемом около 1 мм³ фиксировали в 2,5 % растворе глютаральдегида, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4) в течение 2 часов при комнатной температуре. Дофиксацию проводили 1 %-ным раствором четырехокси осмия на том же буфере в течение 2-х часов. После обезвоживания кусочки ткани заключали в смесь эпона и аралдита согласно

рекомендациям Weekly (Уикли Б., 1975). Полутонкие срезы толщиной 1 мкм приготавливали на ультрамикротоме УМТП-5-М. Для приготовления обзорных препаратов проводили окрашивание полутонких срезов метиленовым синим - азуром II - основным фуксином в соответствии с рекомендациями Humphrey с сотрудниками (Humphrey Ch.D., Pittman F.E., 1974). Для этого на полутонкие срезы наносили 1 мл красящего раствора (рН 6,9), содержащего 0,13 % метиленового синего, 0,02 % азура II, 10 % глицерина, 10 % метанола при +65°C в течение 5-6 мин. После тщательной промывки срезы помещали на 1 мин в 0,05 % раствор основного фуксина при комнатной температуре. После промывания и высушивания на срезы наносили иммерсионное масло и накрывали покровным стеклом.

Морфометрические исследования проводились на уровне целого органа, участка органа, гистологического среза и поля зрения микроскопа. На уровне сердца в целом определяли линейные размеры и массу сердца. Кусочки сердечной стенки для гистометрии брали из стенки левого желудочка в количестве 9. Срезы стенки получали в тангенциальной и поперечной плоскостях. На гистологических и полутонких срезах определяли следующие параметры:

- митотический индекс кардиомиоцитов;
- митотический индекс эндотелиоцитов;
- площадь сечения кардиомиоцитов;
- площадь сечения ядер кардиомиоцитов;
- площадь сечения ядер эндотелиоцитов;
- удельный объем кардиомиоцитов;
- удельный объем стромы;
- удельный объем межклеточного пространства;
- объемная плотность просветов капилляров;
- численная плотность кардиомиоцитов;
- численная плотность эндотелиоцитов;
- численная плотность фибробластов.

Кроме указанных параметров, дополнительно рассчитывали ядерно-цитоплазматическое соотношение кардиомиоцитов, миоцитарно-стромальное соотношение, а также соотношение между митотической активностью кардиомиоцитов и эндотелиоцитов.

Митотический индекс кардиомиоцитов и эндотелиоцитов рассчитывали по формуле:

$$МИ = \frac{N_1}{N_0} 1000 \quad (1)$$

где МИ - митотический индекс - N_1 количество миоцитарных (или эндотелиоцитарных) ядер, находящихся в состоянии митотического деления; N_0 - общее количество исследованных миоцитарных (или эндотелиоцитарных) ядер.

Линейные размеры гисто- цитоструктур определяли на срезах с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-16 по общепринятой методике (Автандилов Г. Г., 1980).

Определение *удельных объемов* кардиомиоцитов, стромы, межклеточного пространства и просветов гемокапилляров в миокарде проводили при использовании метода точечного счета с помощью точечной тест-системы и рассчитывали по формуле в соответствии с рекомендациями Г. Г. Автандилова:

$$V_v = \frac{P_i}{P_t} \quad (2)$$

где - относительный объем исследуемой структуры; P_i - количество точек, приходящихся на исследуемые структуры; P_t - общее количество точек тест-системы.

Численную плотность кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и фибробластов определяли на полутонких срезах по формуле:

$$N_v = N/V \quad (3)$$

где N_v - численная плотность клеток; N - абсолютное количество клеток; V - фиксированный абсолютный объем исследуемого образца.

Миоцитарно-стромальное соотношение рассчитывали по формуле:

$$K = \frac{V_{вкм}}{V_{всmp} + V_{вкан}} \quad (4)$$

Где $V_{вкм}$ - удельный объем кардиомиоцитов; $V_{всmp}$ - удельный объем соединительнотканной стромы; $V_{вкан}$ - удельный объем просветов капилляров.

Математический анализ.

По мнению Г.Г.Автандилова, морфолого-математический анализ выявленных структурно-функциональных сдвигов является составной частью комплексного морфологического исследования. Этот анализ складывается из нескольких этапов, каждый из которых решает специфические задачи.

Биометрический анализ (вариационная статистика).

Определение необходимого объема выборки устанавливали по формуле (Автандилов Г. Г., 1980):

$$n = \frac{t^2 s_x^2}{(ts_x)^2} \quad (5)$$

где n- численность выборки; t - нормированное отклонение, с которым связан тот или иной уровень значимости; s_x - выборочная дисперсия; ts_x - величина, определяющая границы доверительного интервала.

Полученные морфометрические и стереологические данные для каждого параметра подвергались статистической обработке, включающей определение следующих характеристик: \bar{x} – средняя арифметическая; s_x^2 - дисперсия; s_x - среднее квадратическое отклонение; C_v - коэффициент вариации; $s_{\bar{x}}$ - ошибка среднего квадратического отклонения. Для вычисления указанных характеристик использовали стандартные формулы (Плохинский Н.А., 1970):

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (6)$$

$$s_x^2 = \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n} \quad (7)$$

$$s_x = s_x^2 \quad (8)$$

$$C_v = \frac{100s_x}{\bar{x}} \quad (9)$$

$$S_s = \frac{s_x}{n} \quad (10)$$

где n - объем выборки; x_i - варианты выборки.

Определение достоверности различий между сравниваемыми выборками (например, между двумя возрастными группами) проводили с учетом критерия 1 Стьюдента, рассчитываемого по формуле:

$$t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{s_{s1}^2 + s_{s2}^2}} \quad (11)$$

Где x_1 и x_2 - средние арифметические сравниваемых выборок; s_{s1}^2 и s_{s2}^2 - ошибки соответствующих средних квадратических отклонений.

Нулевая гипотеза отвергалась при условии, что критерий t превышал табличные значения для соответствующих степеней свободы и 5 %-ного уровня значимости.

Дисперсионный анализ проводили для количественной характеристики силы влияния возрастного или другого изучаемого фактора на варьирование параметров миокарда.

Однофакторный дисперсионный анализ ортогональных комплексов осуществляли в соответствии с рекомендациями Г.Г.Автандилова (Автандилов Г. Г., 1980) на основе вычисления критерия Фишера с последующей оценкой силы влияния фактора по методу Снедекора (Снедекор Д.У., 1961). Согласно схеме дисперсионного анализа, проводили последовательное вычисление вспомогательных параметров (девиат, степеней свободы, дисперсий) для каждого из факторов.

Нулевую гипотезу отвергали, если эмпирически рассчитанная величина F превышала соответствующие значения таблицы Фишера для уровня значимости 0,05.

Для определения силы влияния возрастного фактора на учитываемые признаки по методу Снедекора использовали следующие расчеты:

$$n = \frac{1}{a-1} \left(N - \frac{(n_j)^2}{N} \right) \quad (12)$$

$$h_x^2 = \frac{S_x^2 - S_e^2}{S_x^2 + (n-1)S_e^2} \quad (13)$$

где n - условная "средняя" численность вариантов в каждой из градаций комплекса; N - объем комплекса; h - критерий силы влияния фактора; SX и Se - факториальные и внутригрупповые дисперсии.

Корреляционный анализ проводили для количественной оценки степени взаимосвязи между изучаемыми параметрами на основе вычисления коэффициента линейной корреляции (Плохинский Н.А., 1970) по формуле:

$$r_{xy} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - m_x)(y_i - m_y)}{\delta_x * \delta_y} \quad (14)$$

где x_i , y_i - наблюдаемые значения двух параметров; $i=1$; n - объем выборки; m_x , m_y - среднее арифметическое значение параметров.

Для оценки достоверности коэффициентов линейной корреляции использовали критерий Б, вычисляемый по формуле:

$$t = r_{xy} \frac{n-2}{1-r_{xy}^2} \quad (15)$$

Нулевую гипотезу отвергали при условии: $t_{\phi} > t_{st}$, где t_{st} - значение критической точки, определяемое по таблице Стьюдента для соответствующей степени свободы $k = n - 2$ и 5 %-ного уровня значимости.

В ходе проведения математического анализа полученных результатов расчеты выполняли с помощью IBM "Premium" при использовании соответствующих прикладных программ.

Таким образом, представленные в настоящей главе материал и методы исследования являются последовательными этапами решения поставленных задач, позволяющими осуществить системный подход к изучению морфологических особенностей становления сердца человека на этапах пренатального онтогенеза.

ТОПОГРАФИЯ И ОБЪЕМНО-ЛИНЕЙНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

В процессе онтогенеза сердце претерпевает изменения, касающиеся как формы органа, так и изменения весовых и линейных показателей. С целью количественного описания динамики изменения формы сердца были проанализированы его линейные размеры на протяжении пренатального онтогенеза. Так, длина сердца на 5-й неделе эмбрионального развития равна $3,6 \pm 0,3$ мм, ширина - $3,0 \pm 0,1$ мм, при этом предсердия по объему превалируют над желудочками. Форма желудочков напоминает удлинённый конус, основанием направленный к предсердиям. Предсердия имеют овальную форму со слабо выраженными ушками.

Проведенные исследования показали, что к концу 7-й недели пренатального развития нарастание линейных параметров развивающегося сердца проходило плавно, наблюдался стабильный прирост всех измеряемых параметров.

Активизация роста сердца обнаруживалась в период между 8-й и 10-й неделями пренатального онтогенеза, что, очевидно, связано с окончанием эмбрионального и началом раннего плодного периода развития. Прирост размеров передней длины сердца за этот возрастной диапазон составил приблизительно 1,4 раза, прирост задней длины сердца - 1,3 раза, прирост наибольшей ширины - 1,3 раза. Намечалась тенденция выравнивания объемов полостей желудочков с объемом полостей предсердий, хотя рост предсердий в длину по-прежнему продолжал опережать рост желудочков.

На 11-й неделе раннего плодного развития отмечался очень плавный и равномерный прирост всех исследуемых линейных параметров. Форма полостей желудочков начинала приобретать форму удлиненного овала.

К 12-й неделе плодного развития ширина сердца удваивалась, длина по передней поверхности сердца достигала $10,6 \pm 1,3$ мм, по задней поверхности 8, $8 \pm 0,9$ мм, наибольшая ширина 8,04,9 мм. Закономерность стабильного

прироста показателей длины сердца и его наибольшей ширины сохранялась с 14-й по 16-ю неделю среднего плодного периода. Скорость роста сердца в длину преобладала над соответствующим параметром увеличения ширины органа. Цифровые значения изменений линейных параметров сердца человека в эмбриональном и раннем плодном периодах представлены в таблице 3.

Таблица 3

Значения линейных размеров сердца человека в эмбриональном и раннем плодном периодах развития

Стадия развития (нед)	Длина сердца (мм)		Наибольшая ширина	Соотношение d/ 11	Соотношение d/ 12
	Передняя (11)	Задняя (12)			
5	3, 6±0, 3	3,2±0,3	3,0±0,1	0,83	0, 93
6	4, 3±0, 5	3,9±0,4	3,5±0,2	0,81	0, 89
7	4, 7±0, 5	4,2±0,5	3,9±0,4	0, 82	0, 92
8	5, 0±0, 5	4,4±0,4	4,2±0 5	0,84	0, 95
9	5, 9±0, 8	5,1±0,6	4,8±0,6	0,81	0, 94
10	6, 8±0, 8	5,9±0,6	5,6±0,6	0,82	0, 95
12	10,6±1,3	8,8±0,9	8,0±0,9	0,75	0,91
14	12,9±1,6	11,5±1,3	10,9±1,3	0, 84	0, 95
16	15,3±2,2	14,2±1,5	13,2±1,6	0,86	0,93

На протяжении среднего плодного периода пренатального развития сердца (с 16-й по 18-ю неделю) наблюдалась активизация нарастания значений передней длины сердца, задней длины сердца и наибольшей ширины. Прирост передней длины сердца составил приблизительно 1,5 раза по сравнению с 14-й неделей раннего плодного развития, прирост задней длины - 1,3 раза, прирост наибольшей ширины сердца - 1,2 раза. В этот период начинала преобладать тенденция соответствия показателей продольных и поперечных размеров сердца.

С 20-й по 24-ю неделю среднего плодного развития динамика изменений линейных размеров сердца находилась на относительно стабильном уровне, с устанавливающимся преобладанием роста сердца в ширину над ростом в длину.

Поздний плодный период развития характеризовался установившимся преобладанием роста сердца в ширину над ростом в длину, изменением формы органа на более округлую, по сравнению с эмбриональными формами. В этот период наблюдалось увеличение коэффициента соотношения между наибольшей шириной сердца и его передней и задней длиной. Значения показателей линейных параметров сердца и указанных соотношений представлены в таблице 4.

Таблица 4

Значения линейных размеров сердца человека в среднем и позднем плодном периодах развития

Стадия развития (нед)	Длина сердца (мм)		Наибольшая ширина (l)	Соотношение d/11	Соотношение d/ 12
	Передняя (11)	Задняя (12)			
18	17,8±1,6	16,9±1,4	15,3±1,7	0,86	0,91
20	19,9±2,2	19,1±2,0	18,1±1,7	0,90	0,94
22	22,1±2,5	21,6±2,3	20,2±2,2	0,91	0,93
24	23,8±2,6	22,5±2,6	22,8±2,7	0,98	1,01
26	24,9±2,7	24,1±2,6	25,3±2,6	1,02	1,05
28	28,1±2,9	27,5±2,5	29,2±2,7	1,03	1,06
30	29,4±3,0	28,6±2,8	30,1±3,4	1,02	1,05
32	33,2±3,5	32,6±3,3	34,5±3,3	1,04	1,06
34	36,9±4,2	36,4±4,0	37,5±3,7	1,02	1,03
36	38,8±4,5	38,1±4,3	39,9±4,0	1,03	1,05
38	40,9±5,2	40,1±5,0	41,4±4,4	1,01	1,03
40	42,2±5,1	41,4±5,2	42,9±4,7	1,02	1,04

Характеризуя динамику изменений линейных параметров развивающегося сердца следует выделить периоды наибольшей активности нарастания продольных размеров над поперечными (эмбриональный и плодный период до 26-й недели развития) и фазы, когда рост сердца в ширину преобладает над ростом в длину (с 26-й по 40-ю неделю позднего плодного развития).

При сопоставлении значений линейных параметров сердца человека, определяемых на анатомических срезах со значениями продольного и поперечного размеров сердца, получаемых при анатомическом скрининге плода с помощью ультразвукового исследования на разных этапах беременности обращает на себя внимание несоответствие указанных показателей (Табл.5).

Так, линейные размеры сердца и толщина его стенок на изолированных препаратах превышали соответствующие значения, определяемые при неинвазивных методах исследования, в частности ультразвуковом сканировании.

Анализируя изменения весовых показателей развивающегося сердца следует отметить, что к концу 5-й недели эмбрионального развития масса сердца составила в среднем 0,009 г. На протяжении 6-й недели масса сердца увеличивалась относительно равномерно, а к концу 7-й недели наблюдалось уже 2-кратное увеличение массы по сравнению с 6-й неделей развития (Табл. 6).

К концу эмбрионального периода (8-я нед) масса сердца достигала 0,03г, что соответствует 4-кратному увеличению массы сердца по сравнению с 5-й неделей развития.

Интенсивное нарастание массы сердца происходило с 10-й по 12-ю неделю раннего плодного периода. Так, общая масса сердца увеличивалась с 0.12 г (10-я неделя) до 0.37 г (12-я неделя), что соответствует трехкратному увеличению массы и свидетельствует о более интенсивном развитии сердца в этот временной диапазон.

Значения линейных размеров сердца плодов человека, определяемые при анатомическом скрининге (мм), и их соотношение с линейными размерами, получаемыми на анатомических срезах.

Стадия развития (нед)	Продольный размер (Ln)	Поперечный размер (dn)	Соотношение Ln/La	Соотношение dn/ da
14	12,33	11,33	0,95	0,98
16	14,11	12,65	0,92	0,96
18	16,04	14,52	0,90	0,95
20	18,94	17,32	0,95	0,95
22	20,56	18,96	0,93	0,94
24	23,20	21,64	0,97	0,95
26	26,66	24,40	1,07	0,96
28	29,58	27,24	1,05	0,93
30	32,70	29,76	1,10	0,99
32	34,05	33,16	1,02	0,96
34	36,76	34,32	0,99	0,92
36	39,63	35,63	1,02	0,89
38	40,12	37,10	0,98	0,89
40	41,80	39,13	0,99	0,91

Примечание:

Ln - продольный размер сердца плода по номограммам; dn - поперечный размер сердца плода по номограммам; La - передняя длина сердца, измеряемая на анатомических срезах; dn - наибольшая ширина сердца, измеряемая на анатомических срезах.

К концу раннего плодного периода развития масса сердца составляла 0,82 г, что в 15 раз больше, чем масса сердца на 9-й неделе развития.

Интенсивное увеличение массы сердца определялось между 16-й и 18-й неделями плодного развития. В этот период наблюдалась заметная активизация скорости нарастания массы (в 3,8 раза). В период с 18-й по 26-ю неделю плодного периода наблюдалось равномерное увеличение массы сердца, что свидетельствует о периоде относительной стабилизации роста. В этот период отмечено 2-кратное увеличение массы сердца.

Таблица 6

Значения массы сердца человека в эмбриональном и раннем плодном периодах развития.

Стадия развития (нед)	Значение параметра (г)	Изменение показателя по отношению к 5-недельным плодам, (%)
5	0,009±0,002	—
6	0,012±0,003	+ 33,3*
7	0,024±0,006	+ 166,7*
8	0,030±0,005	+ 233,3*
9	0,056±0,007	+ 522,2*
10	0,120±0,015	+ 1233*
12	0,370±0,062	+ 4011*
14	0,650±0,097	+ 7122*
16	0,820±0,105	+ 9011*

Примечание: * - $p < 0,05$.

В позднем плодном периоде развития (начиная с 28-й недели) выявлен стабильно равномерный прирост массы вплоть до 36-й недели (в среднем в 1,15 раза в двухнедельный интервал) (Табл. 7). Заметная активизация скорости нарастания массы определялась в период между 36-й неделей и 40-й неделей

плодного развития (увеличение массы сердца в 1,8 раза), что свидетельствует об интенсивном росте сердца перед рождением.

Результаты проведенных исследований показали, что в процессе пренатального развития сердца человека наблюдается чередование периодов активизации скорости нарастания массы и линейных размеров сердца с периодами стабилизации роста. Периоды активизации роста сердца наблюдаются между 10-й и 12-й неделями, 16-й и 18-й неделями, 36-й и 40-й неделями пренатального онтогенеза. Анализ динамики изменений линейных размеров показал, что сердце в процессе развития из удлиненной формы приближается к более округлой конфигурации за счет увеличения роста в ширину.

Таблица 7

Значения массы сердца человека в среднем и позднем плодном периодах развития.

Стадия развития (нед)	Значение параметра (г)	Изменение показателя по отношению к 5-недельным плодам, (раз)
18	3,11±0,41	344
20	4,28±0,44	475
22	6,02±0,71	669
24	6,24±0,63	692
26	6 48±0,69	719
28	7,03±0,78	780
30	7,22±0,73	801
32	8,31±0,91	922
34	8,44±0,80	936
36	9,87±1,06	1096
38	12,46±1,39	1383
40	16,23±1,18	1802

В оценке формы и измерений линейных размеров сердца важным является знание топографо-анатомических взаимоотношений отдельных структур и частей сердца, а также его синтопия.

В настоящее время в кардиологической практике большое внимание уделяется данным, полученным с помощью ультразвукового сканирования (эхокардиографии), интерпретация которых позволяет получить многие функционально значимые параметры сердца. В связи с этим, важным является изучение морфологических особенностей синтопии сердца, формы его полостей, их взаиморасположения, размеров и топографии различных отделов сердца.

Основой для оценки параметров и положения сердца, получаемых при клинических исследованиях, служат морфологические данные, которые являются наиболее точным и адекватным отражением пространственной ориентации сердца и его отделов. В морфологических работах, посвященных изучению пренатального онтогенеза сердца, проводится анализ структур органа, как правило, изолировано, без учета его ориентации и положения в грудной полости. Поэтому целесообразно рассматривать топографию, проекцию, взаиморасположение отделов и полостей сердца с точки зрения прикладной морфологии.

В нашем исследовании описание синтопии сердца проведено в трех различных плоскостях: сагиттальной, фронтальной и горизонтальной. В связи с тем, что в клинической практике эхокардиография плода проводится в поперечном сечении, реже в сагиттальном, мы сочли необходимым уделить большее внимание анализу топографо-анатомических соотношений сердца применительно к указанным позициям.

В плодном возрасте описание проведено у ранних плодов (9-16 недель), плодов 24-26 недель, и поздних плодов (36-40 недель). Именно в эти периоды проведение эхокардиографического исследования позволяет диагностировать возможные нарушения в развитии сердца и крупных сосудов плода.

На сагиттальных срезах ранних плодов, проведенных по передней срединной и левой окологрудинной линиях, отчетливо определялись камеры сердца; форма органа приближалась к округлой, верхушка не имела характерной выраженности, диафрагмальная поверхность имела значительную протяженность (рис.1). Правый желудочек на всем протяжении граничит с передней стенкой грудной полости и занимает примерно половину диафрагмальной поверхности сердца. Левый желудочек соприкасается с диафрагмой и в задних отделах с левым легким.

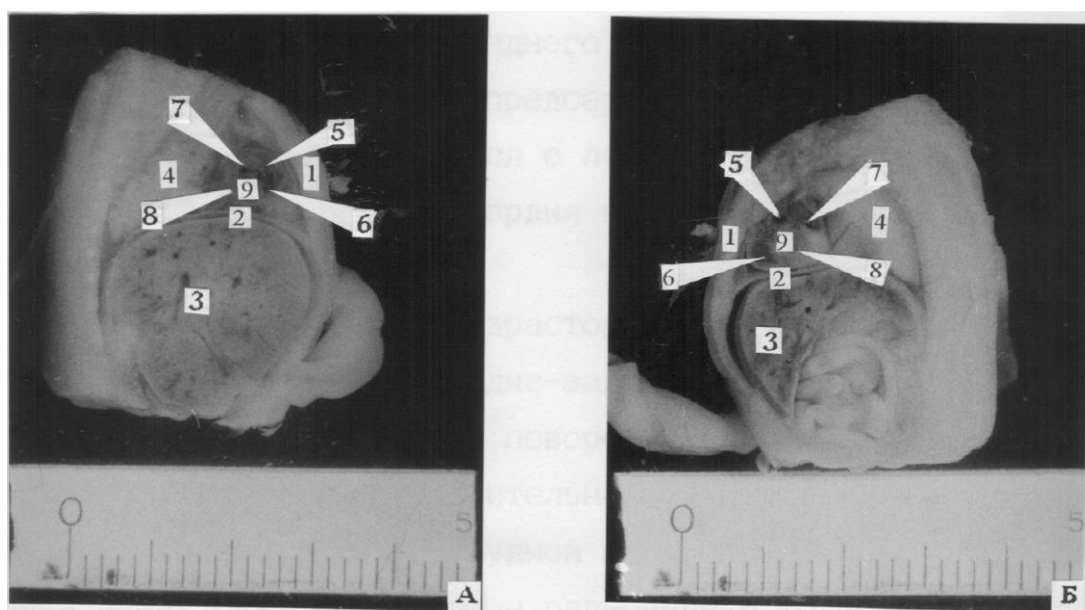


Рис. 1. Сагиттальный срез плода 15 недель: А - по передней срединной линии; Б - по левой окологрудинной линии. 1 - передняя стенка грудной полости; 2 - диафрагма; 3 - печень; 4 - легкое; 5 - правое предсердие; 6 - правый желудочек; 7 - левое предсердие; 8 - левый желудочек; 9 - межжелудочковая перегородка.

На поперечных срезах ранних плодов сердце занимает, как правило, третью часть грудной полости. Длинная ось сердца направлена под углом 90 градусов относительно передне-задней оси. Сзади и слева прилежит небольшой участок легкого, левое предсердие сзади соприкасается с позвоночным столбом и пищеводом. Спереди и слева сердце вплотную прилежит к передне-боковой

стенке грудной клетки. Правое предсердие соприкасается с правым легким и частично с грудиной. В дальнейшем сердце меняет свою ориентацию таким образом, что угол его длинной оси изменяется от 90 градусов в начальные сроки до 76-80 градусов в сроки среднего плодного периода, задняя стенка левого желудочка и предсердия на большем своем протяжении частично соприкасается с левым легким. Стенка правого желудочка и правого предсердия на большем протяжении соприкасаются с правым легким.

Таким образом, с возрастом в сердце плодов изменяется угол между длинной и передне-задней осью грудной клетки, осуществляя своеобразный поворот вокруг вертикальной оси. При этом уменьшается относительная площадь сердца, занимаемая на поперечном срезе грудной клетки. Полость левого желудочка имеет овальную форму и равномерную толщину стенок, в то время как полость правого желудочка приобретает форму сильно вытянутого овала.

Уже к 24-26-й неделе толщина стенки правого желудочка становится меньшей по сравнению с таковой левого, а к 36-40-й неделям указанное соотношение увеличивается почти в 2 раза. Форма предсердий на поперечных срезах имеет овальную форму, по площади на уровне сечения четырех камер сердца равна площади полостей желудочков. Толщина стенки предсердий в несколько раз тоньше стенки желудочков. Такие же соотношения сердца к органам грудной клетки, отдельных камер сердца определялись и при эхокардиографических исследованиях плодов (рис.2).

При анализе сагиттальных срезов, проведенных по левой окологрудинной и передней срединной линиях у плодов 24-26 недель развития сердце имело вытянутую форму. Передняя поверхность сердца прилежит к груди и ребрам, задняя поверхность соприкасается с легкими на срезе по средне-ключичной линии и пищеводом - на срединном. Нижняя поверхность соприкасается с диафрагмой и в задних отделах с легким. На срединном срезе при эхокардиографии достаточно четко определяются полости желудочков, их стенки, аорта и ее клапаны (рис. 3).

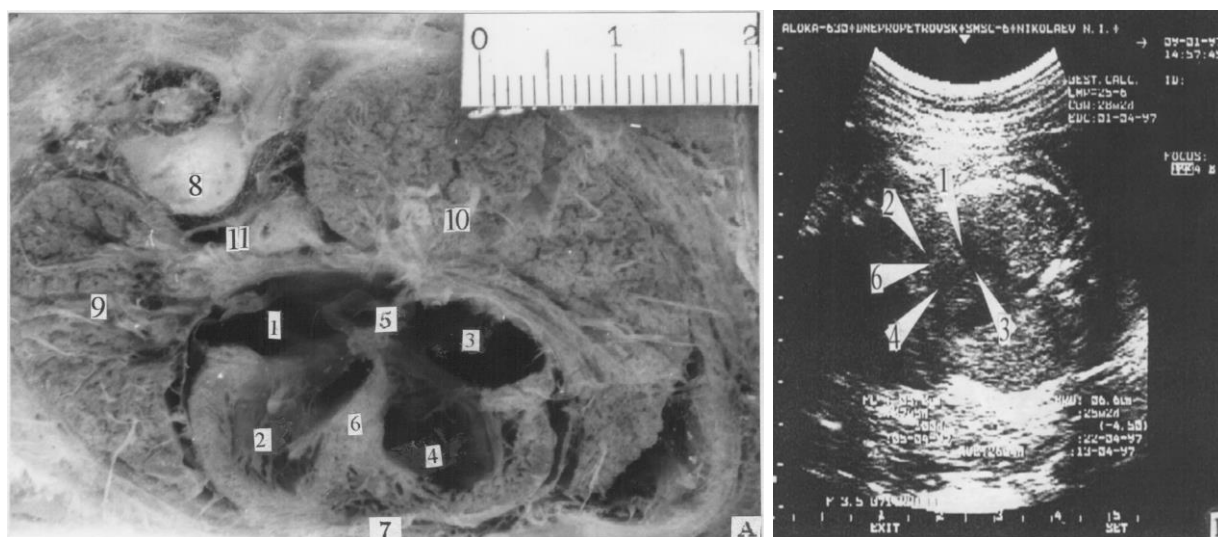


Рис. 2. Горизонтальный срез плода 26 недель на уровне 4 межреберного промежутка (А) и сканограмма плода (Б). 1 - правое предсердие; 2 - правый желудочек; 3 - левое предсердие; 4 - левый желудочек; 5 - межпредсердная перегородка; 6 - межжелудочковая перегородка; 7 - передняя стенка грудной полости; 8 - грудной позвонок; 9 - правое легкое; 10 - левое легкое; 11 - органы заднего средостения.

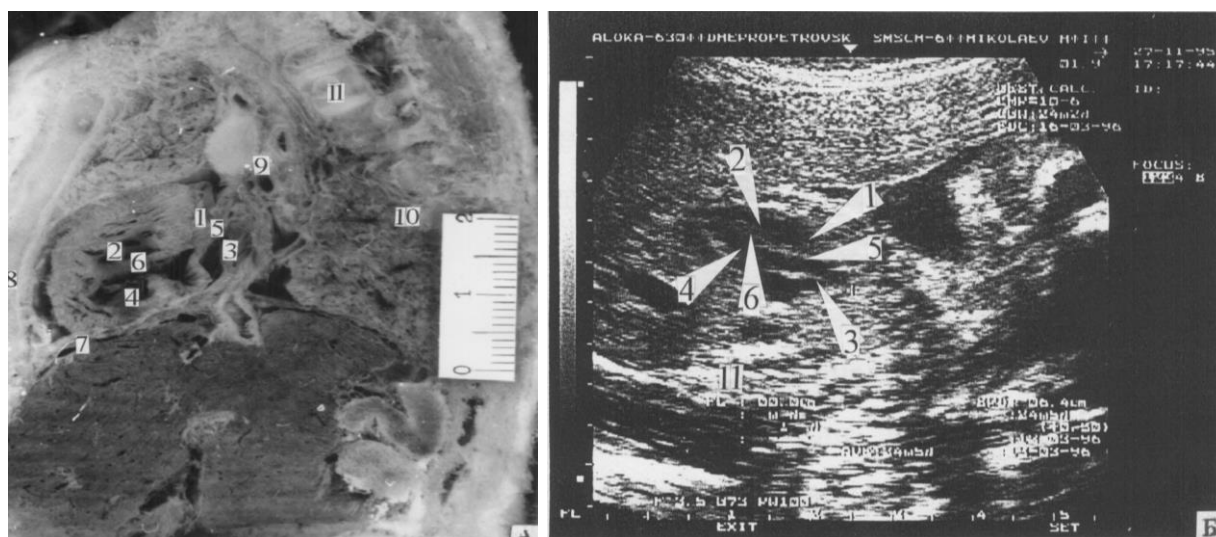


Рис. 3. Сагиттальный срез плода 26 недель по левой окологрудинной линии (А) и сканограмма плода (Б). 1 - правое предсердие; 2 - правый желудочек; 3 - левое предсердие; 4 - левый желудочек; 5 - межпредсердная перегородка; 6 - межжелудочковая перегородка; 7 - диафрагма; 8 - передняя стенка грудной полости; 9 - дуга аорты; 10 - легкое; 11 - позвоночный столб.

На сагиттальных срезах грудной полости на этапах позднего пренатального развития (36-40-я неделя) сердце имеет вытянутую форму, с хорошо определяемой верхушкой и основанием сердца. Правый желудочек граничит с передней стенкой грудной полости, а практически всю диафрагмальную поверхность сердца занимает левый желудочек. На срезе по передней срединной линии отчетливо определяются полости сердца, межжелудочковая и межпредсердная перегородки, правое и левое атриовентрикулярные отверстия. Полость правого предсердия несколько меньше по объему, чем полость левого предсердия, имеющего более округлую форму.

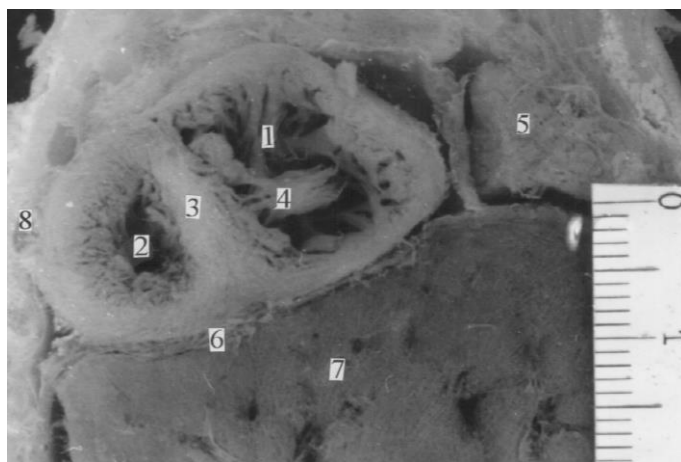


Рис. 4. Фронтальный срез плода 25 недель. 1 - правый желудочек; 2 - левый желудочек; 3 - межжелудочковая перегородка; 4 - сосочковая мышца; 5 - легкое; 6 - диафрагма; 7 - печень; 8 - боковая стенка грудной полости.

На фронтальных срезах грудной клетки определяются не все отделы сердца, в связи чем эти срезы значительно реже анализируются при эхокардиографии. На анатомических срезах сердце почти со всех сторон соприкасается с легкими, за исключением нижней поверхности. Нижняя поверхность прилежит к диафрагме, сердце сильно смещено влево. При изучении топографо-анатомических срезов плодов средних и поздних сроков площадь, занимаемая сердцем уменьшается и сердце несколько смещается к центру таким образом, что граница между предсердиями и желудочками, то

есть место расположения атрио-вентрикулярных клапанов располагается в проекции позвоночного столба. Меняются также соотношения размеров полостей предсердий и желудочков (рис. 4; 5).

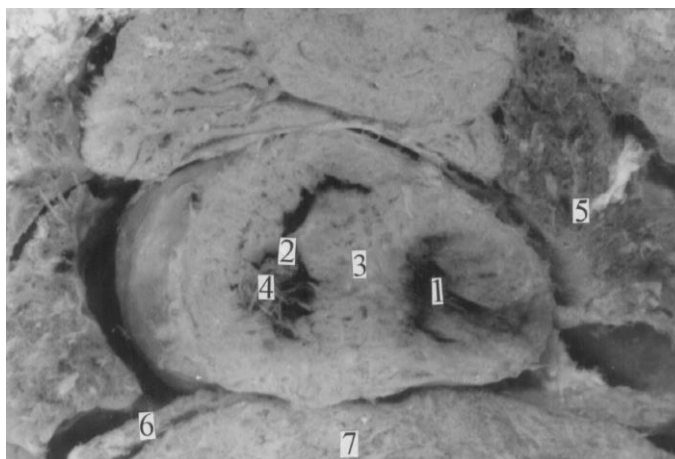


Рис. 5. Фронтальный срез плода 40 недель. 1 - правый желудочек; 2 - левый желудочек; 3 - межжелудочковая перегородка; 4 - сосочковая мышца; 5 - легкое; 6 - диафрагма; 7 - печень; 8 - боковая стенка грудной полости.

Представленные результаты топографо-анатомического исследования позволяют проследить онтогенетическую динамику сложных и неоднозначных взаимоотношений между органами структурами грудной полости; учитывая важность синтопических закономерностей при определении диагностических и ряда клинических интересов, представляется актуальным выделить следующие характерные особенности, сопровождающих формирование межорганных взаимоотношений в рамках грудинно-позвоночного сегмента в плане интерпретации эхокардиографических данных. С точки зрения прикладной анатомии, проведенное исследование может служить основой для указанных интерпретаций, что представляет несомненный интерес как в клиническом, так и в теоретическом аспектах.

Приведенные результаты показали, что на этапах раннего онтогенеза человека, синтопия сердца (по отношению к окружающим его органам), претерпевает весьма существенные сдвиги, которые, естественно, необходимо учитывать при проведении эхокардиографического исследования матки на любом из этапов беременности. Так, в частности, в раннем плодном периоде (9-

16-я неделя) сердце плодов имеет округлую форму, занимает третью часть грудной полости, верхушка сердца слабо выражена, диафрагмальная поверхность сердца имеет значительную протяженность, длинная ось сердца направлена приблизительно под прямым углом к сагиттальной оси проведенной через грудную клетку. Объемы полостей предсердий несколько превышают объемы полостей желудочков, толщина стенок правого и левого желудочков приблизительно равны, межпредсердная и межжелудочковая перегородки не имеют характерной выраженности по сравнению с сердцами средних и поздних плодов.

Начиная с 20-й недели (средний плодный период развития) происходит выраженная трансформация межорганных взаимоотношений, предусматривающая изменение синтопии сердца в грудной полости, выражающаяся в повороте сердца вокруг вертикальной оси и в изменении угла между длинной осью сердца и сагиттальной осью, проведенной через грудную клетку на острый угол, открытый кпереди и равный приблизительно $76-80^\circ$. Наблюдается также динамика усиления роста желудочков и преобладание роста левого желудочка в толщину над правым. Данные морфолого-анатомические преобразования достаточно отчетливо прослеживаются и на эхокардиограммах плодов в данный возрастной период.

Наконец, в позднем плодном периоде (с 32-40-й недели) устанавливаются дефинитивные синтопические взаимоотношения между органами структурами грудной полости и сердца (рис.6). Грудинно-реберная поверхность сердца имеет характерную выпуклость, обращенную в сторону передней стенки грудной полости. Большую часть грудинно-реберной поверхности занимают правые отделы сердца и лишь незначительную - левого желудочка (рис. 7).

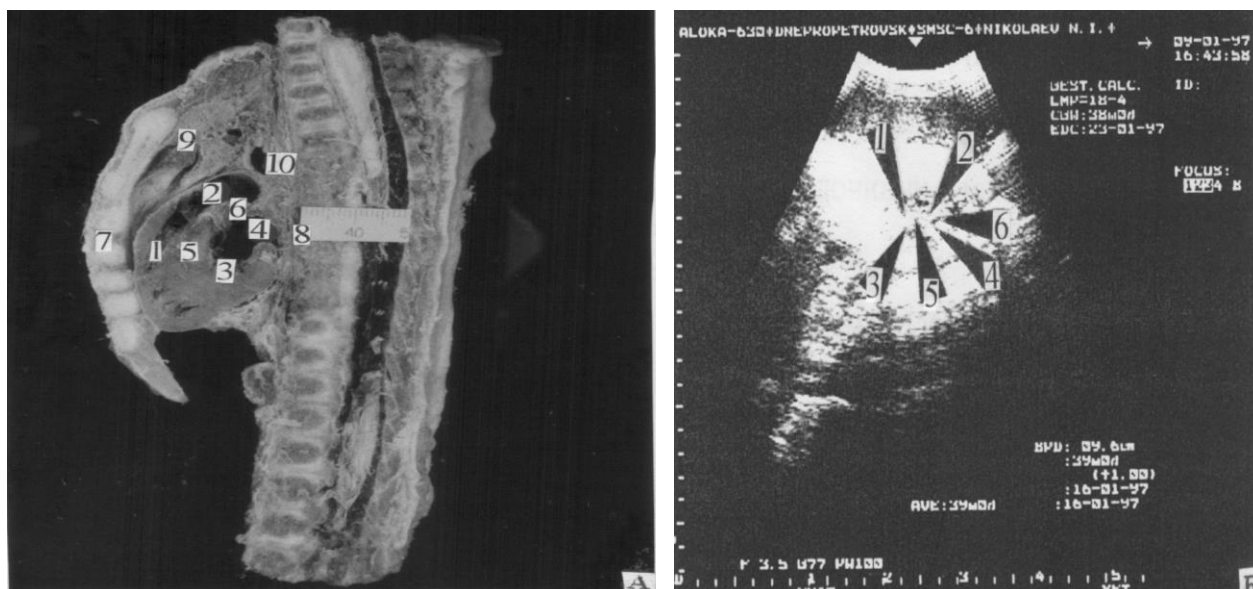


Рис.6. Сагиттальный срез плода 40 недель по передней срединной линии (А) и сканограмма плода (Б). 1. - правый желудочек; 2 - правое предсердие; 3 - левый желудочек; 4 - левое предсердие; 5 - межжелудочковая перегородка; 6 - межпредсердная перегородка; 7 - передняя стенка грудной полости; 8 - задняя стенка грудной полости; 9 - легкие; 10 - дуга аорты.

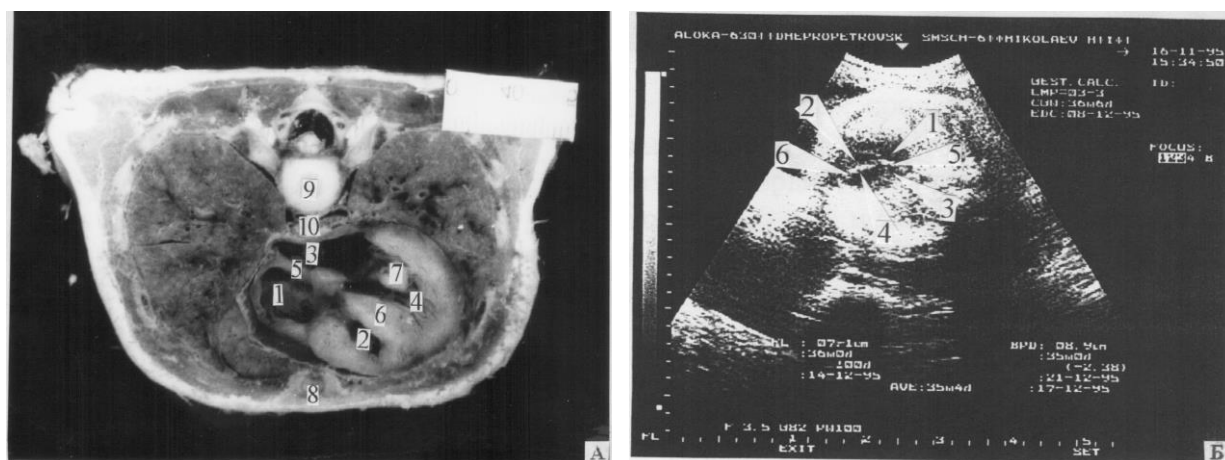


Рис.7. Горизонтальный срез плода 39 недель на уровне 4-го межреберного промежутка (А) и сканограмма плода (Б). 1 - правое предсердие; 2 - правый желудочек; 3 - левое предсердие; 4 - левый желудочек; 5 - межпредсердная перегородка; 6 - межжелудочковая перегородка; 7 - сосочковая мышца; 8 - грудина; 9 - грудной позвонок; 10 - органы заднего средостения.

Диафрагмальная поверхность сердца равномерно уплощена, на большей протяженности прилежит к диафрагме, сзади и сверху - к грудной части аорты

и пищеводу. Большую часть диафрагмальной поверхности занимает левый желудочек, и лишь частично - правый. Правый боковой край сердца соседствует с диафрагмой и образован преимущественно правым желудочком, левый, образованный левым желудочком, обращен в сторону левого легкого. Основание сердца обращено к задней стенке грудной полости, верхушка сердца, образованная левым желудочком, направлена кпереди (Рис.8).

Длинная ось сердца направлена сзади наперед, сверху вниз и справа налево и образует с сагиттальной и поперечной осями, проведенными через грудную клетку острый угол равный приблизительно $55-60^\circ$.

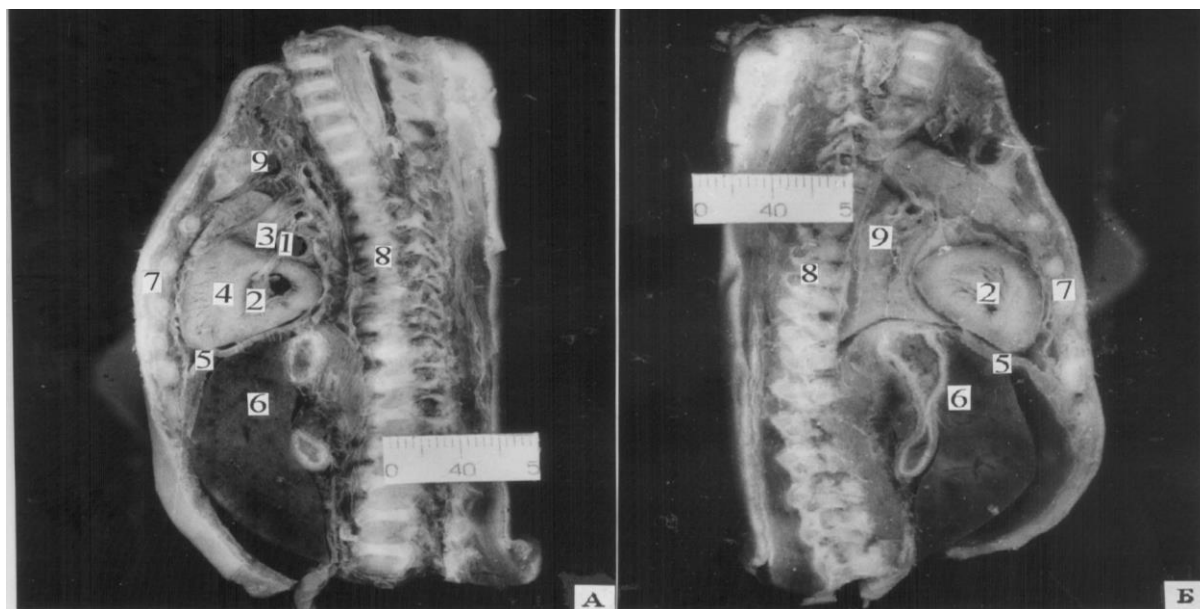


Рис.8. Сагиттальный срез плода 38 недель: (А) - по левой окологрудинной линии; (Б) - по левой среднелючичной линии. 1. - левое предсердие; 2 - левый желудочек; 3 - межпредсердная перегородка; 4 - межжелудочковая перегородка; 5 - диафрагма; 6 - печень; 7 - передняя стенка грудной полости; 8 - позвоночный столб; 9 - легкое.

Сердце в данный возрастной диапазон представлено хорошо развитыми предсердиями и желудочками, межпредсердной и межжелудочковой перегородками, толщина стенок предсердий меньше толщины стенок желудочков, объем полости правого предсердия несколько больше полости

левого, толщина стенок левого желудочка примерно вдвое превышает толщину стенок правого (рис.9).

Сопоставление линейных размеров, полученное двумя различными способами - при эхокардиографическом исследовании плода и анатомических срезах показало, что в определенные возрастные периоды они сильно разнятся. Так, в плодном периоде передний и поперечный размеры соответственно отличаются в пределах 5-10%. Если считать, что линейные размеры, получаемые на анатомических срезах, являются более объективными, то аналогичные данные, полученные при клинических исследованиях не всегда верны и связаны с погрешностью методики.

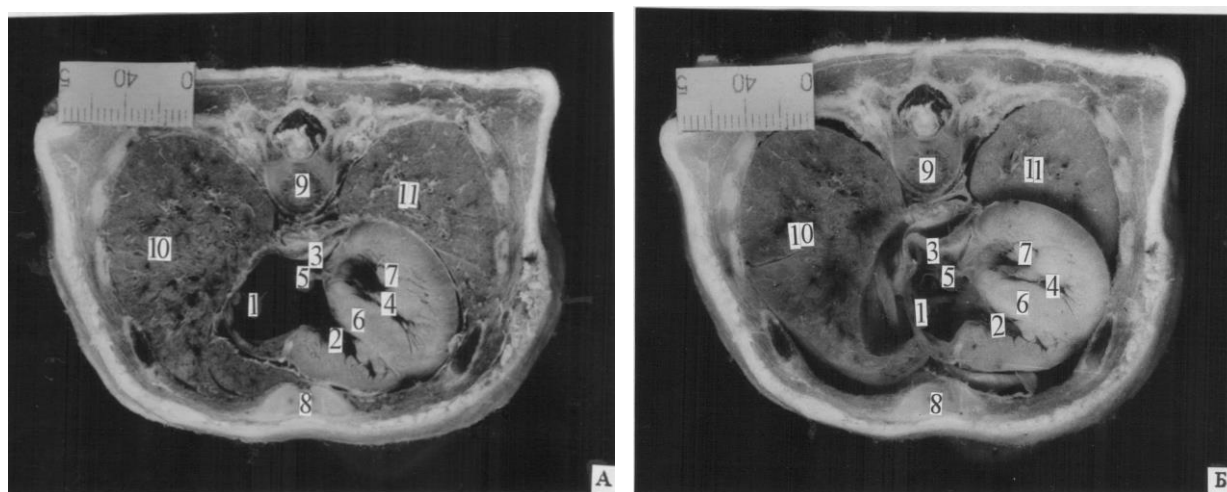


Рис. 9. Горизонтальный срез плода 40 недель: на уровне 3-го межреберного промежутка (А) и на уровне 4-го межреберного промежутка (Б). 1 - правое предсердие; 2 - правый желудочек; 3 - левое предсердие; 4 - левый желудочек; 5 - межпредсердная перегородка; 6 - межжелудочковая перегородка; 7 - сосочковая мышца; 8 - грудина; 9 - грудной позвонок; 10 - правое легкое; 11 - левое легкое.

Важным при определении размеров сердца в клинике является "выведение" сердца в плоскость, в которой данный размер является максимальным. Погрешность в получении линейных размеров сердца в клинике может, по-видимому, быть связанной с диастолическим расслаблением и систолическим

сокращением сердца. Смотря в какую фазу сердечной деятельности измеряется параметр, он будет иметь максимальное или минимальное значение.

Поэтому, при "выведении" сердца плодов в клинике нужно стремиться к получению такого сечения сердца, на котором этот размер будет наиболее достоверным и сечение будет схоже с анатомическим сечением, на котором был получен тот или иной параметр сердца.

Таким образом, использование в клинике данных, получаемых при изучении анатомических срезов, их сопоставление со сканограммами и номограммами, получаемыми при эхокардиографии плодов, расширяет возможность получения реальных данных, увеличивает информативность и объективность исследований. Перспективным является не только сопоставление линейных размеров сердца плодов, но и получение интегрированных, объемных показателей и построения математических моделей сердца плода и динамики его развития.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ТКАНЕВОЙ СТРУКТУРЫ МИОКАРДА ЧЕЛОВЕКА НА ЭТАПАХ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

На 4-й неделе эмбрионального периода развития трубчатое сердце человека было представлено группами малодифференцированных кардиомиоцитов. При этом толщина стенки эпимиокарда не превышала 2-3 клетки. Численная плотность кардиомиоцитов изучаемой хронологической группе составляла $6,17 \text{ мкм}^3 \times 10^5$; клетки соединительной ткани и эндотелиоциты в составе сердечной стенки не обнаруживались.

Рыхло расположенные отростчатые кардиомиоциты образовывали между собой значительные межклеточные пространства. В ряде случаев клетки достаточно плотно прилежали друг к другу, замыкая эти пространства в отграниченные каналы и щели (Рис.10). Удельный объем кардиомиоцитов в составе миокарда 4-недельных эмбрионов составлял 84%; остальное пространство приходилось на межклеточные промежутки либо кардиогель (рис.11).

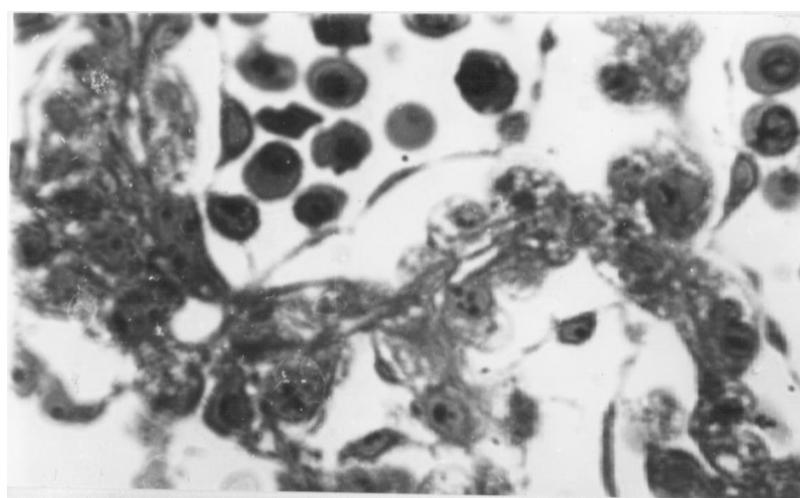


Рис.10. Стенка сердца эмбриона человека на 4-й неделе эмбриогенеза. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об.40, ок. 15.

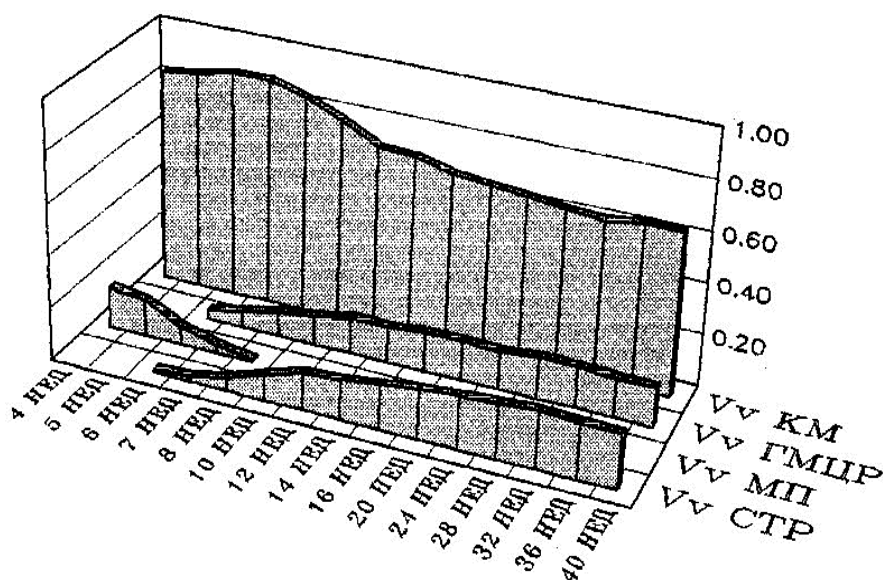


Рис.11. Динамика стереологических параметров миокарда человека на этапах пренатального онтогенеза. Vv KM - удельный объем кардиомиоцитов; Vv ГМЦР - удельный объем просветов капилляров; Vv МП - удельный объем межклеточного пространства; Vv СТР - удельный объем стромы.

Размеры кардиомиоцитов и иоцитарных ядер на полутонких тканевых срезах значительно варьировали по величине и форме; средние площади сечений клеток и ядер составили соответственно 66,1 мкм² и 23,1 мкм². Значения ядерно-цитоплазматического соотношения были достаточно высокими (0,537).

Базофильно окрашенная цитоплазма кардиомиоцитов содержала многочисленные светлые гранулы (рис.12). Эксцентрично неположенные ядра клеток закономерно смещались к периферии кардиомиоцитов, обращенной в сторону эпикарда. В составе ядер на полутонких срезах отчетливо определялись крупные ядрышки правильной шаровидной формы; эухроматин занимал значительную часть нуклеоплазмы. Гетерохроматин, концентрирующийся в виде тонкой полоски у внутренней ядерной мембраны, обнаруживался на фоне, образованном мелкодисперсной зернистостью. Величина митотического индекса кардиомиоцитов в этот период составила 36,5%.

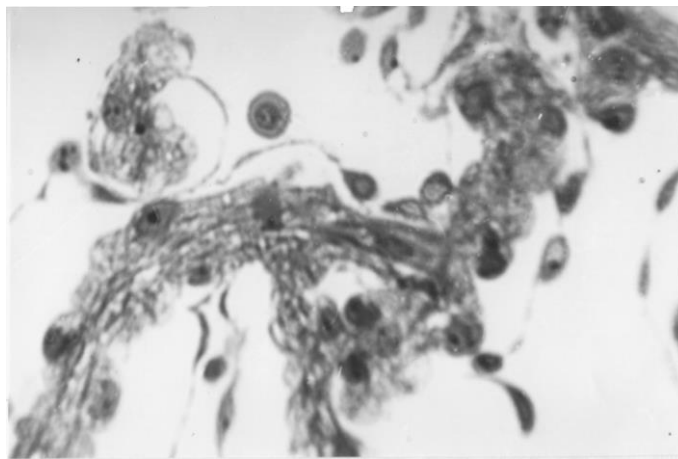


Рис.12. Участок стенки сердца эмбриона человека на 4-й неделе эмбриогенеза. Окраска метиленовым синим – азуром II-основным фуксином. Об.40, ок.15.

Стенка сердца эмбриона человека на 5-й неделе пренатального онтогенеза имела трехслойное строение и была представлена эндокардом, миокардом и эпикардом. Миокард состоял из скопления рыхло расположенных сердечных миоцитов, имеющих хорошо развитые отростки (рис.13).

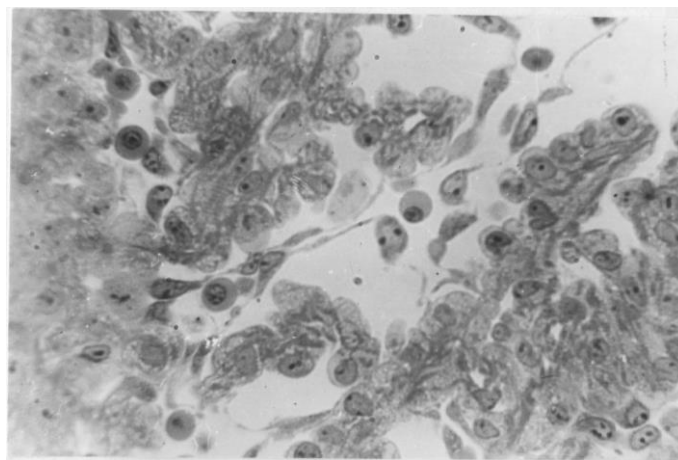


Рис.13. Стенка сердца эмбриона человека на 5-й неделе эмбриогенеза. Окраска метиленовым синим – азуром II-основным фуксином. Об.20, ок.15.

Между свободными поверхностями кардиомиоцитов выявлялись обширные межклеточные пространства, заполненные гомогенным содержимым. Возникновение этих пространств обуславливалось замыканием отростков кардиомиоцитов и на гистологических срезах имело вид каналов и щелей. На 5-й неделе эмбриогенеза человека внутренняя поверхность

сердечной стенки имела неровные контуры, что связано с наличием многочисленных, варьирующих по форме и размерам впячиваний эндокардиальной выстилки между отдельными трабекулами (Рис.14). Межтрабекулярные пространства были заполнены форменными элементами крови и сообщались между собой с помощью многочисленных каналов.

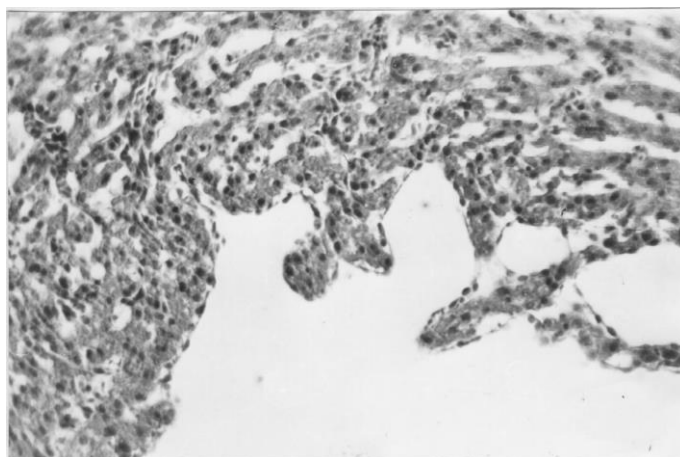


Рис.14. Характер сообщений между межтрабекулярными пространствами в стенке сердца эмбриона человека на 5-й неделе эмбриогенеза. Окраска гематоксилином-эозином, метиленовым синим – азуром II - основным фуксином. Об.20, ок. 10.

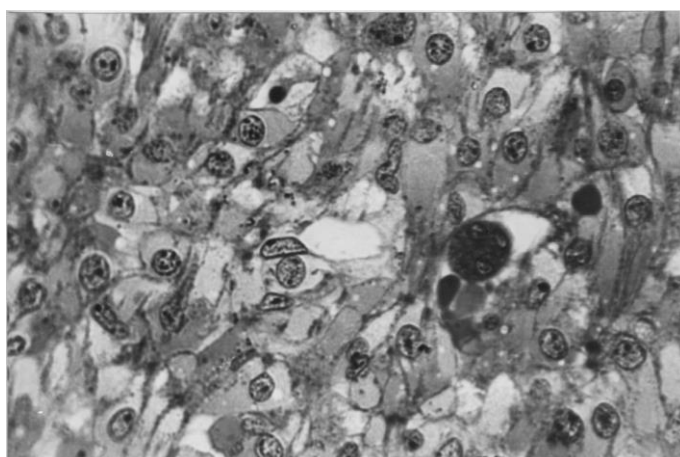


Рис.15. Стенка сердца эмбриона человека на 6-й неделе эмбриогенеза. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об. 40, ок. 15.

На 5-6-й неделях эмбриогенеза мы наблюдали существенные структурные перестройки компонентов органа. В этот период стенка миокарда желудочков состояла из 8-20 рядов кардиомиоцитов, расположенных более

компактно и упорядоченно (Рис.15). Удельный объем кардиомиоцитов достоверно превышал значения, установленные на 4-й неделе эмбриогенеза, в то время как объем межклеточного пространства уменьшался более чем в 2 раза на 6-й неделе эмбрионального развития по сравнению со значениями, обнаруженными на 4-й неделе пренатального онтогенеза.

В изучаемой возрастной группе отмечалось значительное сужение зоны кардиального геля за счет массивной миграции кардиомиоцитов к слою эндокардиального эндотелия, что приводило к формированию мышечных трабекул (Рис.16).

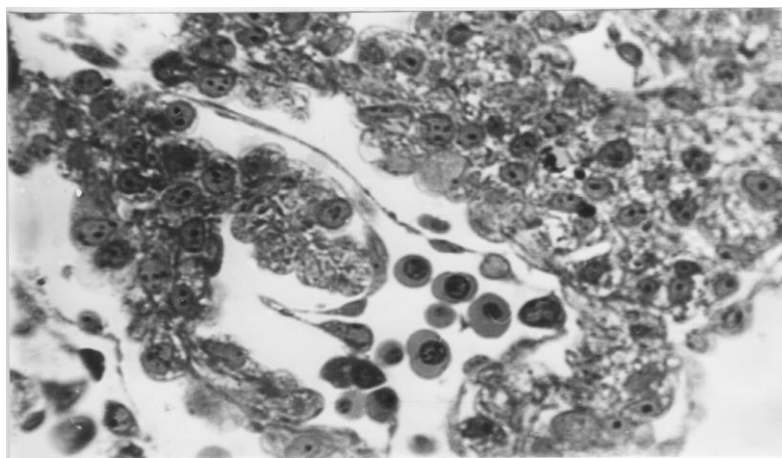


Рис.16. Стенка сердца эмбриона человека на 6-й неделе эмбриогенеза. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об.40, ок.15.

С другой стороны, к концу 5-й недели развития эндотелиоциты значительно приближались к трабекулам, образуя инвагинации, в значительной мере конгруэнтные очертаниям трабекул миокарда. Это обстоятельство обуславливало формирование двух слоев миокарда, различающихся по структурной организации: трабекулярного и компактного (Рис.17). Мышечные клетки трабекулярного миокарда, образованного сетью мышечных трабекул, приобретали вытянутую форму и формировали однонаправленно ориентированные группы. В этих клетках на 6-й неделе внутриутробного развития четко выявлялась характерная поперечная исчерченность, обнаруживаемая, однако, не во всех кардиомиоцитах.

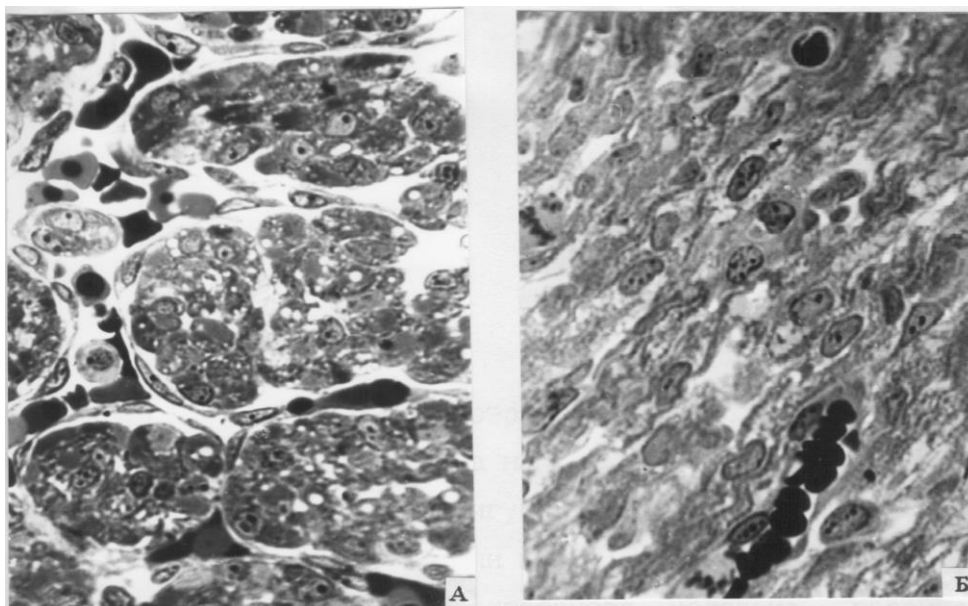


Рис.17. Участки трабекулярного (А) и компактного (Б) миокарда стенки сердца человека на 6-й неделе эмбриогенеза. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об.40, ок. 15.

В отличие от кардиомиоцитов трабекулярного слоя, клетки компактного миокарда имели округлую или слегка вытянутую форму и не содержали поперечной исчерченности (рис.18). Изменения размеров мышечных ядер самих кардиомиоцитов не имели статистически значимого характера (Рис.19). Крупные скругленные ядра кардиомиоцитов содержали несколько четких ядрышек и немногочисленные скопления гетерохроматина у внутренней ядерной мембраны (рис. 20).

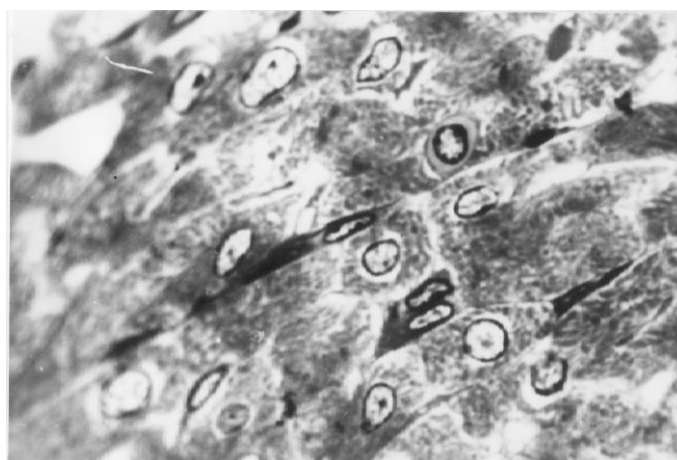


Рис.18. Участок компактного миокарда сердца человека на 6-й неделе эмбриогенеза. Окраска по Kurotaki. Об.90, ок. 10.

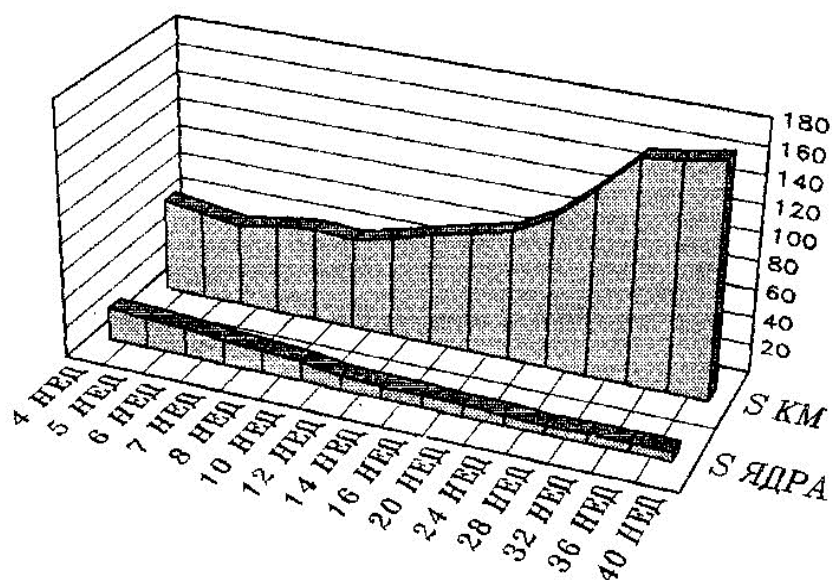


Рис.19. Динамика значений площади сечения кардиомиоцитов (S KM) и их ядер (S ЯДРА) в миокарде человека на этапах пренатального онтогенеза.

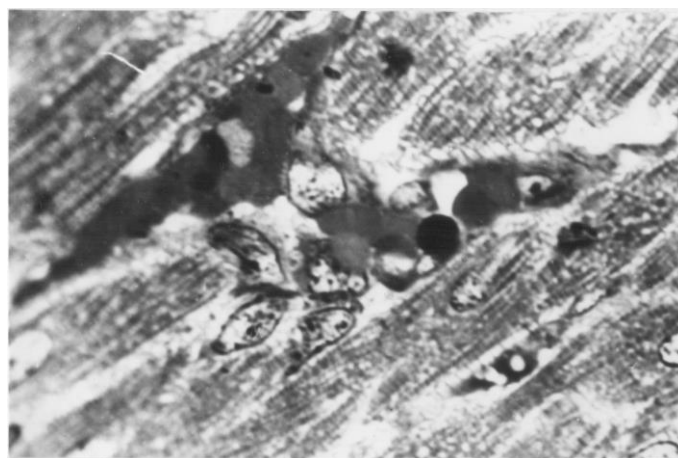


Рис.20. Характер распределения хроматина в клетках компактного миокарда сердца человека на 6-й неделе эмбриогенеза. Окраска по Kurotaki. Об.40, ок. 15.

Указанная структура распределения деконденсированного хроматина на гистологических срезах обнаруживалась на светлом гомогенном фоне эухроматина, что является, очевидно, морфологическим отражением высокой ядерной активности в условиях интенсивно протекающей дифференцировки ткани. Это предположение подтверждается также тем обстоятельством, что ткань миокарда на 5-й и 6-й неделе эмбриогенеза насыщена митотическими фигурами; значения митотического индекса в этот период достигали

максимальных значений (63,7‰) за весь исследуемый период онтогенеза человека, превышая величины в сердце 4-недельных плодов на 74,5% и 63,5% соответственно на 5-й и 6-й неделях развития.

Важно подчеркнуть, что митотические фигуры выявлялись, главным образом, в кардиомиоцитах компактного слоя. По нашему мнению, снижение пролиферативной активности кардиомиоцитов в составе губчатого слоя по сравнению с компактным, а также наличие выраженной поперечной исчерченности в указанных клетках, является признаком клеточной специализации, интенсивность которой значительно выше в губчатом слое.

В исследуемый период мы не обнаружили статистически значимых сдвигов ядерно-цитоплазматического соотношения кардиомиоцитов (Рис.21), однако численная плотность сердечных мышечных клеток заметно снижалась (рис.22). Учитывая, что размеры клеток не испытывали значительных изменений на протяжении 5-6-й недели эмбриогенеза, становится очевидным, что наблюдаемые сдвиги обусловлены, в основном, не увеличением кардиомиоцитов, а их некоторым разрыхлением в составе сердечной стенки.

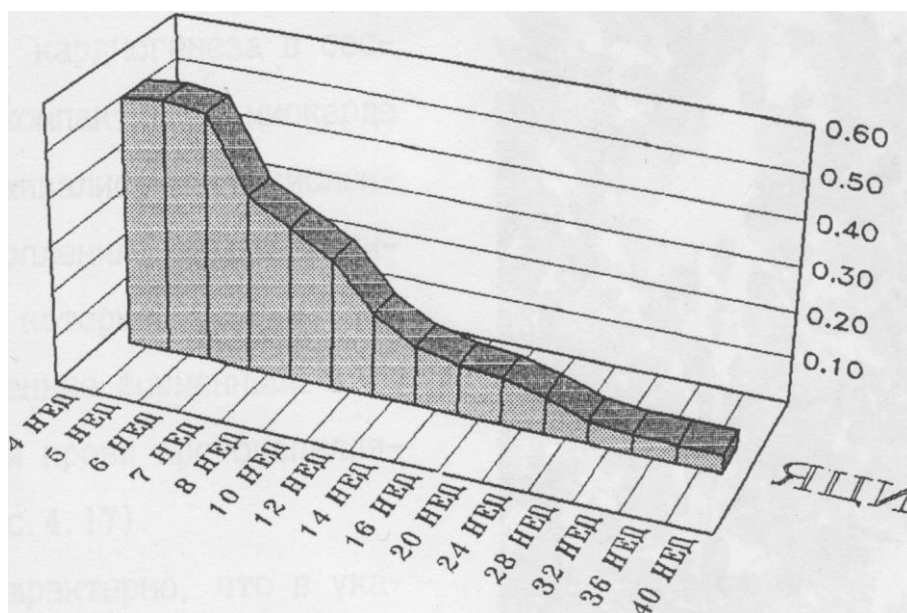


Рис.21. Динамика значений ядерно-цитоплазматического соотношения кардиомиоцитов (ЯЦИ) в миокарде человека на этапах пренатального онтогенеза.

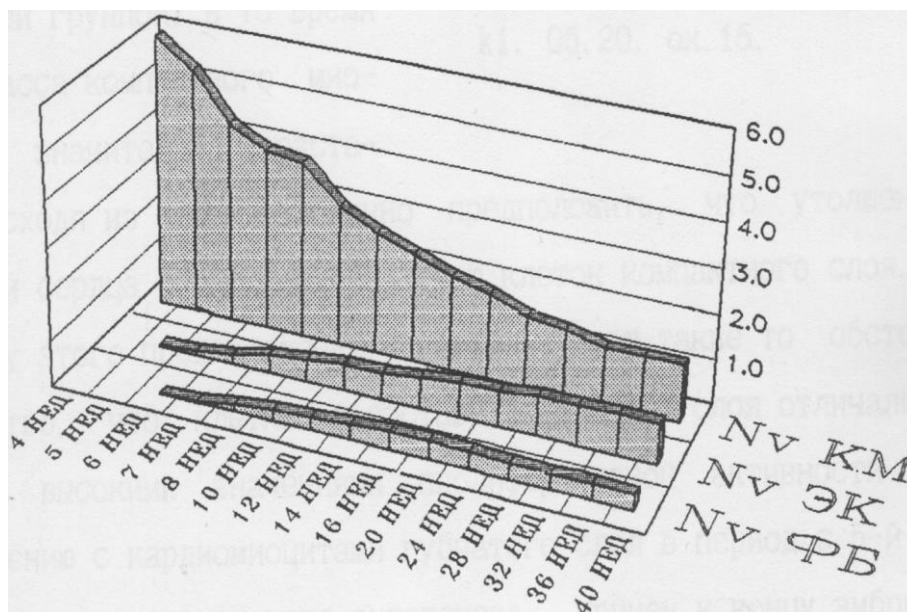


Рис.22. Динамика значений численной плотности кардиомиоцитов (Nv KM), эндотелиоцитов (Nv ЭК) и фибробластов (Nv ФБ) в миокарде человека на этапах пренатального онтогенеза.

В сердце 6-недельных эмбрионов в субэпикардальной зоне миокарда в нашем исследовании выявлены группы округлых клеток в виде тяжей и трубочек. По форме и характеру окраски указанные клетки отличались от прилежащих кардиомиоцитов и являлись, видимо, примордиальными эндотелиоцитами.

На 7-8-й неделе эмбриогенеза в миокарде сердца человека продолжали отчетливо выявляться три клеточные зоны, различающиеся по характеру компоновки кардиомиоцитов. Клетки внутреннего, прилежащего к эндокарду, трабекулярного слоя формировали различные по величине и протяженности мышечные трабекулы, между которыми выявлялись широкие межтрабекулярные пространства (рис.23). Кардиомиоциты в составе указанного слоя имели сравнительно вытянутую форму и формировали развитые трабекулы (рис.24).

Средний клеточный слой миокарда (губчатый) содержал округлые кардиомиоциты, между которыми определялись многочисленные межклеточные пространства, а также варьирующие по форме и размерам

синусоиды, выстланные эндотелиальными клетками на всем протяжении (рис.25). Синусоиды губчатого слоя сообщались между собой и с полостями сердца. На 7-8-й неделе кардиогенеза в составе компактного миокарда обнаруживались многочисленные скопления эндотелиоцитов, которые формировали заполненные форменными элементами крови протокапилляры (рис.26).

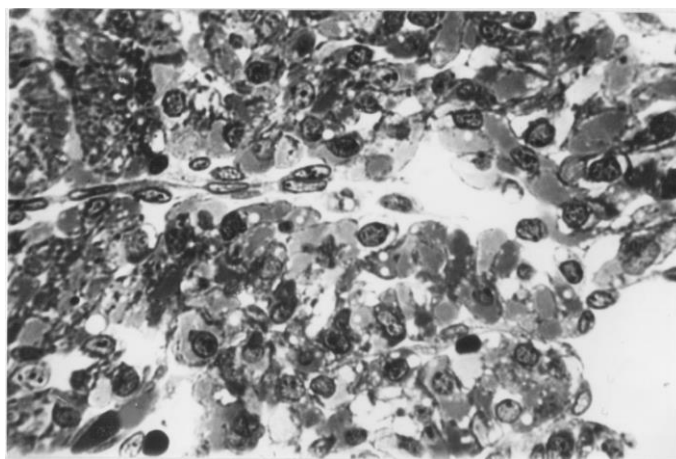


Рис.23. Участок трабекулярного миокарда сердца человека на 7-й неделе эмбриогенеза. Окраска по Kurotaki. Об.20, ок. 15.

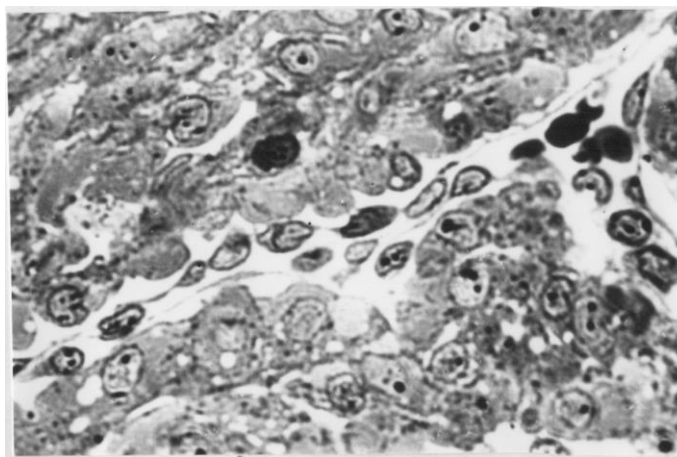


Рис.24. Мышечные трабекулы в сердце эмбриона человека на 7-й неделе эмбриогенеза. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об. 20, ок. 15.

Характерно, что в указанный период абсолютное количество клеток в составе губчатого миокарда практически не изменялось по сравнению с предыдущей возрастной группой, в то время как масса компактного миокарда

значительно нарастала. Исходя из этого, логично предположить, что утолщение стенки сердца происходило за счет клеток компактного слоя. В пользу этого предположения свидетельствует также то обстоятельство, что клетки в составе указанного слоя отличались более высокими значениями пролиферативной активности по сравнению с кардиомиоцитами губчатого слоя в период с 5-й по 8-ю неделю пренатального онтогенеза, причем к концу эмбрионального периода развития толщина губчатого слоя была значительно меньше, чем в предыдущий период.

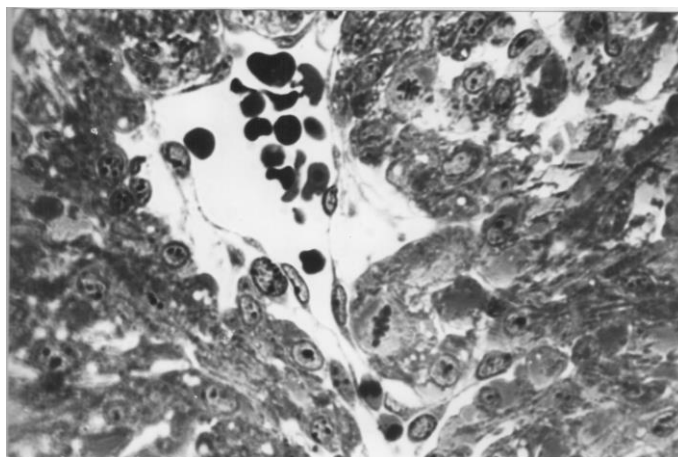


Рис.25. Синусоиды в губчатом слое миокарда левого желудочка сердца человека на 8-й неделе эмбриогенеза. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об.40, ок.15.

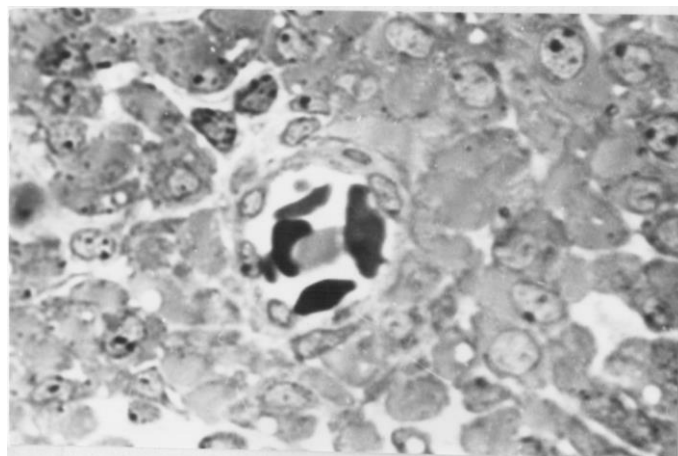


Рис.26. Протокапилляр в составе компактного миокарда сердца человека на 8-й неделе эмбриогенеза. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об.40, ок. 15.

В целом, значения митотического индекса на 7-й неделе эмбриогенеза приближались к первоначальным значениям (установленным на 4-й неделе), а к концу 8-й недели они были уже 2-кратно снижены (рис.27).

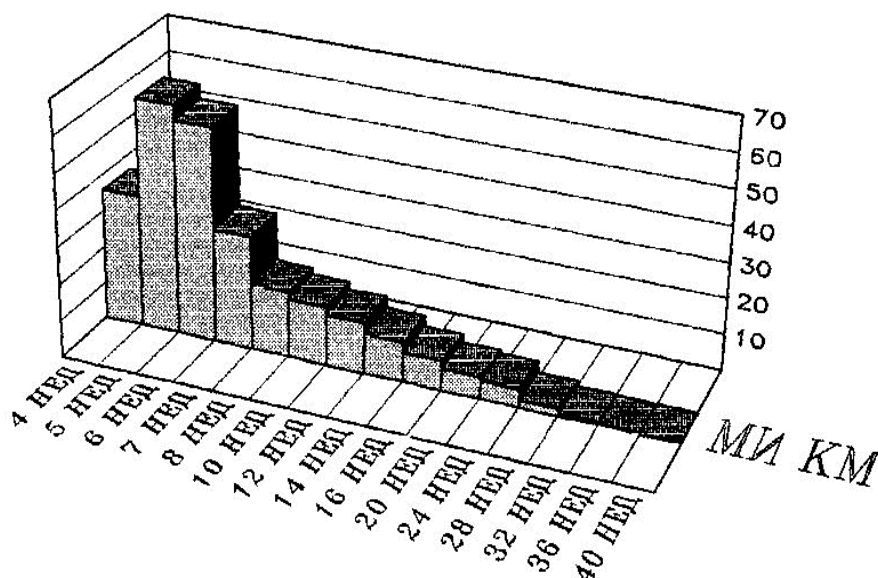


Рис.27. Динамика значений митотического индекса кардиомиоцитов в миокарде человека на этапах пренатального онтогенеза.

При стереологическом исследовании установлено, что удельный объем кардиомиоцитов к началу 6-й недели эмбрионального развития достигал 89 % и оставался стабильным на 7-й и 8-й неделе (табл.8), причем к концу эмбриогенеза в ткани компактного миокарда определялись прослойки соединительной ткани, значительно обогащенные гемокapиллярами. Удельный объем стромальных элементов в миокарде 7-недельных эмбрионов не превышал 2%; просветы капилляров занимали 6% объема ткани. В течение 8-й недели развития удельный объем стромы возрос в 2,5 раза, а капилляров - до уровня 9%.

В изучаемый период размеры клеток не изменялись достоверно по сравнению с начальными стадиями эмбриогенеза, однако размеры миоцитарных ядер более чем на 1/4 уступали значениям на 4-й неделе пренатального онтогенеза (Табл.9). Вследствие этого величина ядерно-цитоплазматического соотношения кардиомиоцитов снижалась на 30,0% и

38,4% соответственно на 7-й и 8-й неделях эмбрионального развития. Кардиомиоциты компактного слоя имели вытянутую форму и в ряде случаев формировали отчетливо ориентированные пучки (Рис.28). На 8-й неделе пренатального онтогенеза динамика наблюдаемых изменений приводила к образованию гетерогенности компактного слоя по ориентации мышечных пучков; при этом наружные участки компактного слоя содержали, как правило, продольные пучки, в то время как участки, прилежащие к губчатому слою, состояли из циркулярно ориентированных групп клеток (рис.29).

Таблица 8

Значения стереологических параметров структурной организации
миокарда человека в онтогенезе.

Стадия развития (нед)	Удельный объем кардиомиоцитов (%) $\bar{x} \pm s_x$	Удельный объем межклеточного пространства (%) $\bar{x} \pm s.$	Удельный объем стромы (%) $\bar{X} \pm s_x$	Объемная плот- ность сосудов ГМЦР (%) $\bar{x} \pm s_x$
4	$0,84 \pm 0,010$	$0,16 \pm 0,010$	-	-
5	$0,86 \pm 0,015$	$0,14 \pm 0,008$	-	-
6	$0,89 \pm 0,014$	$0,07 \pm 0,004$	$0,01 \pm 0,004$	$0,03 \pm 0,004$
7	$0,89 \pm 0,010$	$0,03 \pm 0,004$	$0,02 \pm 0,009$	$0,06 \pm 0,003$
8	$0,85 \pm 0,009$	$0,01 \pm 0,004$	$0,05 \pm 0,010$	$0,09 \pm 0,003$
10	$0,79 \pm 0,008$	-	$0,10 \pm 0,008$	$0,11 \pm 0,006$
12	$0,72 \pm 0,008$	-	$0,14 \pm 0,013$	$0,14 \pm 0,020$
14	$0,71 \pm 0,008$	-	$0,15 \pm 0,018$	$0,14 \pm 0,007$
16	$0,68 \pm 0,009$	-	$0,17 \pm 0,007$	$0,15 \pm 0,005$
20	$0,66 \pm 0,007$	-	$0,19 \pm 0,007$	$0,15 \pm 0,004$
24	$0,65 \pm 0,007$	-	$0,20 \pm 0,008$	$0,15 \pm 0,003$
28	$0,63 \pm 0,007$	-	$0,21 \pm 0,008$	$0,16 \pm 0,010$
32	$0,62 \pm 0,008$	-	$0,22 \pm 0,008$	$0,16 \pm 0,009$
36	$0,64 \pm 0,008$	-	$0,21 \pm 0,008$	$0,15 \pm 0,012$
40	$0,64 \pm 0,009$	-	$0,21 \pm 0,008$	$0,15 \pm 0,009$

Кариоцитометрические показатели кардиомиоцитов миокарда человека в
онтогенезе.

Стадия развития (нед)	Площадь сечения клетки (мкм ²)		Площадь сечения ядра (мкм ²)	
	$X \pm S_x$	Изменение показателя по отношению к 4- недельным плодам, (%)	$X \pm S_x$	Изменение показателя по отношению к 4- недельным плодам, (%)
4	66,1 ± 8,2		23,1 ± 0,18	—
5	62,7 ± 6,2	- 5,1	22,1 ± 0,20	- 4,3
6	58,7 ± 7,1	- 11,1	20,6 ± 0,17	- 10,8
7	63,2 ± 7,2	- 4,3	17,3 ± 0,27	- 25,1*
8	66,7 ± 8,2	+ 0,9	16,6 ± 0,16	- 28,1*
10	64,7 ± 6,2	- 2,1	14,1 ± 0,15	- 38,9*
12	70,5 ± 9,1	+ 6,7	10,6 ± 0,13	- 54,1*
14	78,3 ± 11,6	+ 18,4	8,9 ± 0,14	- 61,4*
16	85,2 ± 13,6	+ 28,8*	8,7 ± 0,17	- 62,3*
20	92,5 ± 17,0	+ 39,9*	7,9 ± 0,15	- 65,8*
24	107,5 ± 15,7	+ 62,6*	7,7 ± 0,15	- 66,6*
28	131,7 ± 14,9	+ 99,2*	6,2 ± 0,19	- 73,1*
32	159,3 ± 21,0	+ 140,1*	6,8 ± 0,15	- 70,6*
36	163,9 ± 24,3	+ 148,0*	6,6 ± 0,18	- 71,4*
40	168,7 ± 22,4	+ 155,2*	6,5 ± 0,17	- 71,8*

Примечание: * - $p < 0,05$.

В раннем постэмбриональном периоде развития сердца мы наблюдали продолжающуюся статистически достоверную тенденцию к снижению размеров ядер кардиомиоцитов, тогда как клеточные размеры не изменялись. В сердце 10-недельных плодов человека наблюдалось значительное утолщение

мышечного слоя, осуществляемое, в основном, за счет клеток компактного слоя миокарда, в то время как толщина трабекулярной и губчатой зон существенно не изменялись.

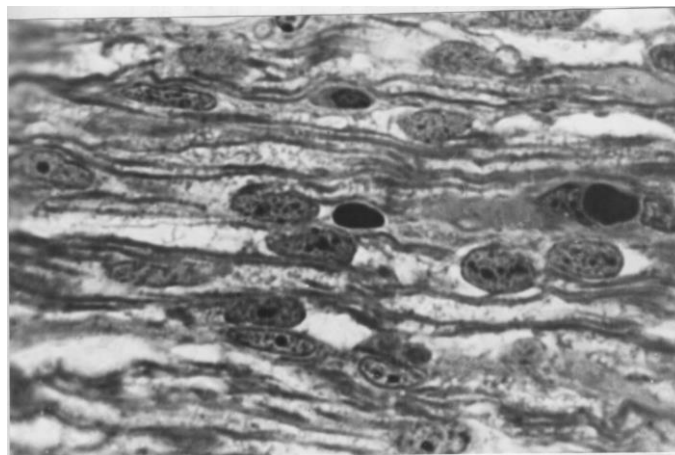


Рис.28. Мышечные пучки в составе компактного слоя стенки левого желудочка сердца человека на 8-й неделе плодного периода, Окраска по Kurotaki. Об.90, ок. 15.

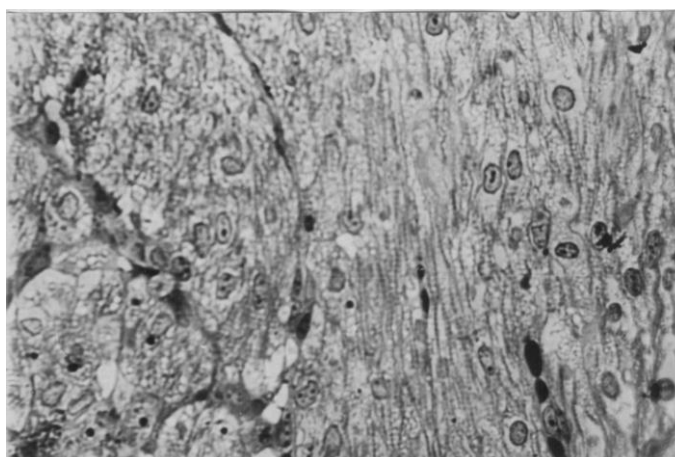


Рис.29. Характер ориентации пучков мышечных волокон в составе наружных и внутренних участков компактного миокарда сердца человека на 8-й неделе плодного периода. Окраска гематоксилином-эозином. Об. 40, ок. 10.

Ядерно-цитоплазматическое соотношение миоцитов почти двухкратно уступало значениям, установленным на начальных этапах кардиогенеза. В составе компактного слоя миокарда в данной возрастной группе обнаруживались многочисленные митозы, свидетельствующие о высокой пролиферативной активности кардиомиоцитов компактного миокарда.

Сердечные миоциты вытянутой формы формировали отчетливо выраженные мышечные пучки (рис.30), сопровождаемые на своем протяжении параллельно ориентированными гемокапиллярами.

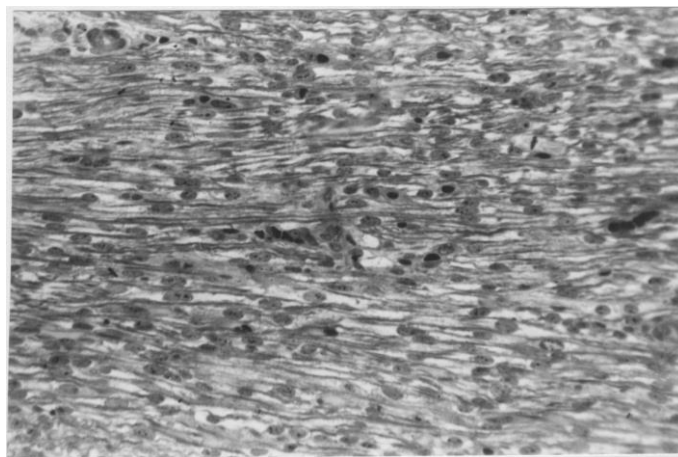


Рис.30. Мышечные пучки в составе компактного слоя стенки левого желудочка сердца человека на 10-й неделе плодного периода. Окраска по Кигоиакі. Об.20, ок. 10.

Активное развитие элементов стромального аппарата сердца приводило к тому, что удельный объем соединительно-тканых прослоек достигал 10% от всего объема миокарда, а просветы капилляров занимали 11% тканевого объема. Аналогичным образом изменялась также численная плотность эндотелиоцитов и фибробластов: активная пролиферация указанных клеточных компонентов в составе стромы обуславливала активное их накопление в желудочковом миокарде 10-недельных плодов человека.

Миокард желудочков плодов человека на 12-й неделе внутриутробного развития был представлен 3 слоями мышечных воло- Наружный слой содержал кардиомиоциты, формирующие продольные пучки (рис.31); в среднем слое обнаруживались циркулярные тяжи клеток (рис.32); слабо выраженный внутренний слой, прилежащий к эндокарду, содержал слабо ориентированные группы кардиомиоцитов (рис.33). В составе указанных слоев обнаруживались мышечные клетки, размеры которых несущественно превышали значения

соответствующего показателя на 10-й неделе пренатального развития; степень удлинения клеток была выражена, напротив, в большей мере.

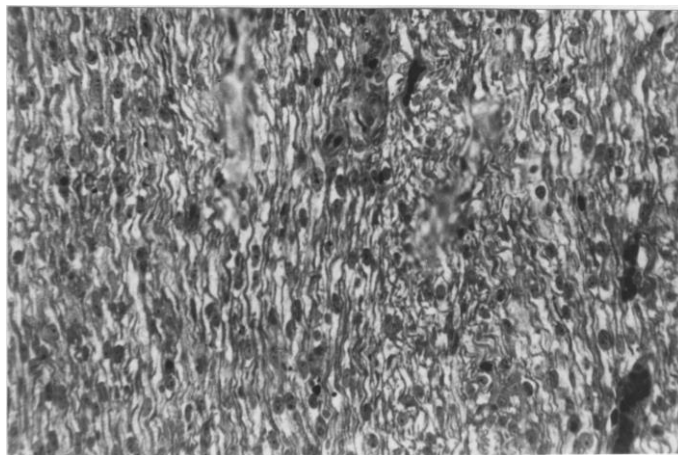


Рис.31. Участок наружного слоя стенки левого желудочка сердца человека на 12-й неделе внутриутробного развития. Окраска гематоксилином-эозином. Об.20, ок.10.

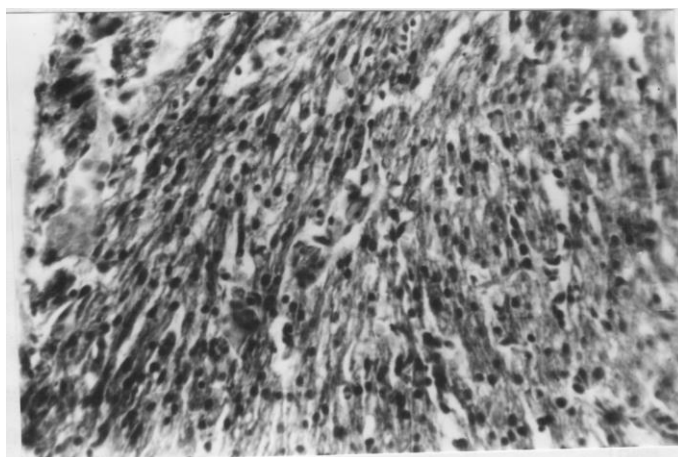


Рис.32. Участок среднего слоя стенки левого желудочка сердца человека на 12-й неделе внутриутробного развития. Окраска гематоксилином-эозином. Об.20, ок. 15.

В неравномерно окрашенной цитоплазме кардиомиоцитов, ориентированных продольно, четко определялись ядра, площадь лечения которых составляла в среднем $10,6 \pm 0,13$ мкм², что достоверно ниже соответствующей величины в предыдущей возрастной группе. Двухядерные кардиомиоциты встречались в единичных случаях. Ядра располагались на небольшом расстоянии друг от друга и, в ряде случаев, прилежали достаточно

близко. При этом они локализовались в центральной части клетки по продольной ее оси.

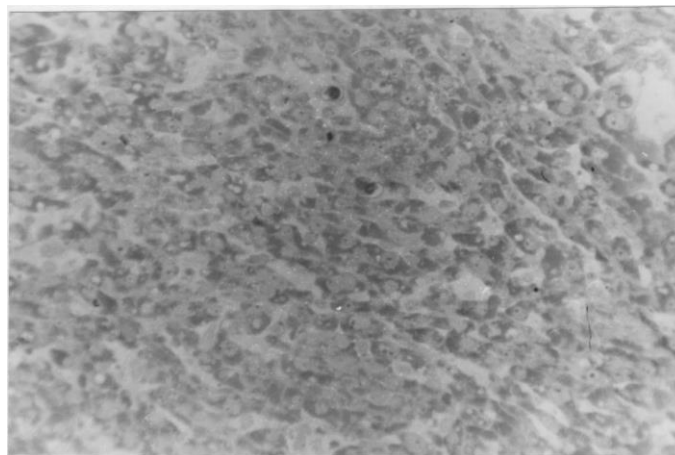


Рис.33. Участок внутреннего слоя стенки левого желудочка сердца человека на 12-й неделе внутриутробного развития. Окраска гематоксилином-эозином. Об.20, ок. 15.

Ядерно-цитоплазматическое соотношение кардиомиоцитов в миокарде 12-недельных плодов составило 0,176, что на 67,2% ниже значений, установленных в начальном эмбриональном периоде кардиогенеза (табл.10).

Многие кардиомиоциты содержали отчетливо выраженную поперечную исчерченность, заполняющую значительный объем цитоплазмы. В ряде случаев клетки содержали различные по размерам вакуоли, соответствующие, по-видимому, липидным включениям.

В составе ядер на полутонких срезах отчетливо определялись крупные ядрышки правильной шаровидной формы; небольшие зерна гетерохроматина равномерно заполняли нуклеоплазму, однако степень выраженности диспергированного хроматина превышала таковую для конденсированного.

В изучаемый период митотический индекс кардиомиоцитов составил 14,6‰, что в 2 раза ниже соответствующего значения, на 7-й неделе пренатального онтогенеза. На протяжении раннего плодного периода динамика митотической активности миоцитов испытывала определенную стабилизацию.

Значения ядерно-цитоплазматического соотношения кардиомиоцитов
человека в онтогенезе.

Стадия развития (нед)	Значение параметра	Изменение показателя по отношению к 4-недельным плодам, (%)
4	0,537	—
5	0,544	+ 1,3
6	0,540	+ 0,6
7	0,376	- 30,0*
8	0,331	- 38,4*
10	0,278	- 48,2*
12	0,176	- 67,2*
14	0,128	- 76,2*
16	0,113	- 79,0*
20	0,093	- 82,7*
24	0,077	- 85,7*
28	0,049	- 90,9*
32	0,044	- 91,8*
36	0,041	- 92,4*
40	0,040	- 92,6*

Примечание: * - $p < 0,05$.

Удельный объем кардиомиоцитов составил 72%; при этом на гистологических срезах нам не удалось обнаружить межклеточных пространств, не заполненных элементами стромы, которая занимала в этот период 14% ткани. Объемная плотность просветов капилляров составила также 14%. Контуры полостей сердца сглажены, объем межатрабекулярных пространств значительно уменьшен по сравнению с сердцем плодов на 10-й

неделе плодного развития. В данной возрастной группе хорошо развитая сосудистая сеть была представлена многочисленными гемокапиллярами, ориентированными вдоль мышечных волокон и широко анастомозирующими между собой. В стенке ряда сосудов определялись мышечные и соединительнотканые клетки. Характер ориентации ядер указанных клеток по отношению к длинной оси сосудов позволил определять их принадлежность к артериоларному или веноулярному звеньям гемомикроциркуляторного русла.

Численная плотность кардиомиоцитов в раннем плодном периоде продолжала заметно снижаться, тогда как количество эндотелиоцитов и фибробластов, напротив, активно нарастало.

К концу раннего плодного периода (14-16-я недели внутриутробного развития) мы наблюдали ряд важных структурно-функциональных сдвигов в организации элементов сердечной стенки. В этот период, по мере увеличения размеров сердца, наблюдалось изменение тканевой организации миокарда, рельефа сердечных полостей, степени развития терминального сосудистого русла. Так, миокард желудочков имел четкое трехслойное строение. Толщина трабекул внутреннего слоя значительно увеличивалась, межтрабекулярные пространства, проникая в толщу миокарда, сообщались с полостями желудочков узкими соустьями; при этом значительно уменьшалось их количество и размеры по сравнению с предыдущей возрастной группой.

В период с 14-й по 16-ю неделю внутриутробного развития наблюдались существенные изменения показателей пролиферативной активности кардиомиоцитов. В этот период значения митотического индекса составили 11,1‰ и 8,4‰ на 14-й и 16-й неделях соответственно, что почти в 2 раза меньше соответствующих параметров на 10-й неделе постэмбрионального периода.

Средняя площадь сечения кардиомиоцитов на 14-й неделе внутриутробного развития имела статистическую тенденцию к нарастанию ($+18,4\%$; $0,05 < p < 0,1$), а на 16-й неделе прирост параметра составил статистически значимый прирост (на $28,8\%$ по сравнению с аналогичным

показателем у 4-недельных эмбрионов человека). Размеры ядер кардиомиоцитов стабилизировались на уровне 8,7-8,9 мкм² и не отличались существенно от соответствующих значений в предыдущей хронологической группе. Снижение ядерно-цитоплазматического соотношения кардиомиоцитов происходило не за счет уменьшения размеров ядер, как это было характерно на начальных этапах кардиогенеза, а благодаря активному нарастанию клеточных размеров.

На полутонких срезах в цитоплазме кардиомиоцитов всех слоев отчетливо выявлялась поперечная исчерченность. К концу раннего плодного периода развития удельный объем кардиомиоцитов составлял 68% от всего тканевого объема; удельный объем стромы и просветов сосудов ГМЦР - 17% и 15% соответственно. Численная плотность мышечных клеток сердца продолжала активно снижаться (за счет увеличения размеров кардиомиоцитов), а численная плотность эндотелиоцитов и фибробластов интенсивно нарастала. Характерно, что численная плотность фибробласто-подобных клеток к концу раннего плодного периода составила пиковые значения в динамике этого показателя за весь исследуемый период пренатального онтогенеза.

На протяжении среднего плодного периода развития (с 17-й по 26-ю неделю пренатального онтогенеза) в миокарде человека продолжалось выраженное снижение пролиферативной активности кардиомиоцитов; значения митотического индекса на 20-й неделе развития составили 6,1‰. К концу 24-й недели указанный параметр приближался к значениям 4, 9‰. В этот период размеры кардиомиоцитов существенно возрастали, в то время как размеры их ядер не отличались достоверно от величин, характеризующих миокард ранних плодов. Исследуемые стереологические параметры не имели статистически значимых отличий от значений в предыдущей возрастной группе. Ядерно-цитоплазматическое соотношение продолжало активно снижаться и достигало к концу среднего плодного периода развития значения 0,077.

Активное развитие соединительно-тканного компонента миокарда обуславливало организацию сократительных кардиомиоцитов в плотно

упакованные мышечные пучки, удельный объем которых составил 65% от объема миокарда, то есть тех величин, которые характерны для сердца 40-недельных плодов человека. В то же время, удельный объем стромы несколько возрастал на фоне стабильной объемной плотности сосудов ГМЦР. Численная плотность кардиомиоцитов на протяжении среднего плодного периода развития продолжала снижаться, численная плотность эндотелиальных клеток возрастала, а фибробластов - сохранялась на наивысшем уровне (Табл.11).

Таблица 11

Значения численной плотности клеток миокарда человека в онтогенезе
(мм³ x 10⁵).

Стадия развития (нед)	Кардиомиоциты $\bar{X} \pm S_x$	Эндотелиоциты $\bar{X} \pm S_x$	Фибробласты $\bar{x} \pm S_x$
4	6,17 ± 0,010	—	—
5	5,43 ± 0,015	0,04 ± 0,01	—
6	4,39 ± 0,014	0,07 ± 0,02	0,01 ± 0,003
7	4,02 ± 0,010	0,18 ± 0,04	0,04 ± 0,02
8	3,96 ± 0,009	0,37 ± 0,05	0,17 ± 0,06
10	3,11 ± 0,008	0,46 ± 0,07	0,24 ± 0,07
12	2,75 ± 0,008	0,58 ± 0,06	0,29 ± 0,05
14	2,43 ± 0,008	0,58 ± 0,08	0,35 ± 0,07
16	2,07 ± 0,009	0,60 ± 0,10	0,39 ± 0,07
20	1,85 ± 0,007	0,64 ± 0,09	0,40 ± 0,06
24	1,64 ± 0,007	0,75 ± 0,12	0,38 ± 0,06
28	1,50 ± 0,007	0,79 ± 0,14	0,35 ± 0,05
32	1,30 ± 0,008	0,89 ± 0,15	0,34 ± 0,06
36	1,26 ± 0,008	0,89 ± 0,14	0,35 ± 0,06
40	1,34 ± 0,009	0,93 ± 0,15	0,33 ± 0,05

Пролиферативная активность кардиомиоцитов миокарда человека в
онтогенезе.

Стадия развития (нед)	Митотический индекс	
	$X \pm S_x$	Изменение показателя по отношению к 4-недельным плодам, (%)
4	36,5 \pm 6,5	—
5	63,7 \pm 9,0	+ 74,5*
6	59,7 \pm 7,2	+ 63,5*
7	31,8 \pm 5,9	- 12,8
8	18,3 \pm 3,3	- 49,8*
10	16,7 \pm 2,7	- 54,2*
12	14,6 \pm 2,9	- 60,0*
14	11,1 \pm 2,6	- 69,5*
16	8,4 \pm 1,3	- 76,9*
20	6,1 \pm 0,9	- 83,2*
24	4,9 \pm 0,7	- 86,5*
28	2,3 \pm 0,5	- 93,7*
32	0,7 \pm 0,2	- 98,1*
36	0,3 \pm 0,1	- 99,1*
40	0,3 \pm 0,1	- 99,1*

Примечание: *-p<0.05

К началу 28-й недели пренатального онтогенеза и на протяжении всего позднего плодного периода развития в ткани желудочкового миокарда человека митотически делящиеся кардиомиоциты обнаруживались лишь в единичных случаях. В сердце 40-недельных плодов величина митотического индекса приближалась к нулевым значениям (табл.12). При этом размеры мышечных ядер стабилизировались в исследуемый период на уровне площади сечения 6,2-

6,8 мкм², в то время как поперечные размеры кардиомиоцитов продолжали закономерно нарастать. Вследствие этого продолжали активно снижаться значения ядерно-цитоплазматического соотношения, которые к концу позднего плодного периода более чем десятикратно уступали величинам, установленным в эмбриональном миокарде человека.

Несмотря на продолжающийся рост кардиомиоцитов, удельные объемы мышечных, эндотелиальных и фибробласто-подобных клеток в течение позднего плодного периода не изменялись существенно по сравнению с развивающимся сердцем человека в конце среднего плодного периода. В то же время численная плотность кардиомиоцитов и фибробластов имела выраженную тенденцию к снижению, а количество эндотелиоцитов возрастало до уровня $0,93 \text{ мкм}^3 \times 10^5$.

Миокард поздних плодов человека содержал три слоя мышечных волокон, отличающихся по ориентации и состоящих из удлиненных кардиомиоцитов. В ряде случаев сердечные миоциты содержали 2 ядра, плотно прилежащие друг к другу и ориентированные вдоль длинной оси клетки. Сосудистая сеть равномерно распределялась в толще мышечной стенки. На поперечных срезах миокарда на один гемокапилляр приходилось до 4-5 кардиомиоцитов (рис.34).

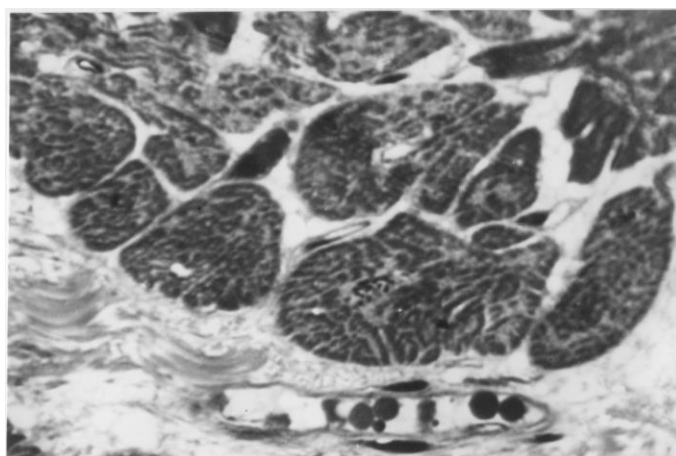


Рис.34. Участок интрамуральной зоны стенки левого желудочка сердца человека на 36-й неделе внутриутробного развития. Окраска гематоксилином-эозином. Об.40, ок. 15.

Таким образом, проведение комплексного морфологического исследования позволило определить динамику изменений наиболее важных показателей структурной организации миокарда человека на различных этапах пренатального онтогенеза. Комплекс полученных результатов позволил дать количественную характеристику динамики морфометрических и стереологических параметров, формирующих основу для объяснения разнообразных проявлений взаимосвязанных процессов кардиомиогенеза.

СТАНОВЛЕНИЕ СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

На 4-5-й неделе пренатального развития человека полость сердца была выстлана одним слоем эндотелиальных клеток. Между ними и кардиомиоцитами отмечалось значительное пространство, заполненное кардиальным гелем (рис.35). Эндотелиальные клетки имели значительные размеры в поперечнике. Основную их массу составляли нуклеарная и парануклеарная зоны, значительно выступающие в просвет полости сердца. Ядра эндотелиоцитов имели округлую или слегка вытянутую форму, их средняя площадь на тканевых срезах составляла $23,2 \pm 2,8 \text{ мкм}^2$. Митотическая активность клеток эндотелиальной выстилки имела сравнительно невысокие величины ($9,4 \pm 2,4\%$). Клетки плотно контактировали между собой и содержали слабо развитые отростки, что обуславливало незначительные межъядерные расстояния.

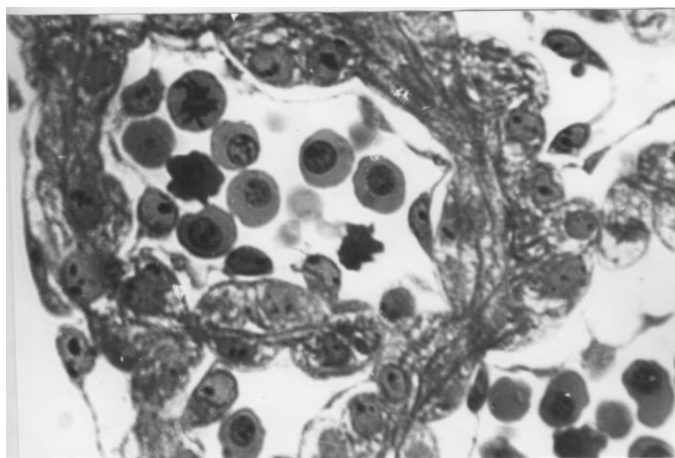


Рис.35. Участок стенки сердца человека на 5-й неделе эмбрионального развития. Окраска метиленовым синим - азуром II основным фуксином. Об.40, ок. 15.

В ходе стереологического исследования обнаружено, что удельный объем кардиомиоцитов составлял лишь $4/5$ объема ткани, в то время как $1/5$ приходилась на межклеточные пространства. В этот период мы не обнаружили формирования сосудов, а также структурных компонентов межклеточной

соединительной ткани. Этот факт хорошо согласуется с представлениями о дососудистом типе тканевой трофики сердца в раннем эмбриогенезе.

На 6-й неделе эмбрионального развития нам удалось выявить в стенке миокарда желудочков зачатки сосудистого русла в виде эндотелиальных трубочек и тяжей. Первые протокапилляры мы наблюдали в области губчатого миокарда, диаметр их значительно варьировал, в просвете определялись форменные элементы крови (Рис.36). Помимо сосудов, выявлялись тяжи эндотелиальных клеток, заполняющие промежутки между группами кардиомиоцитов. Клетки эндотелия плотно прилежали друг к другу, просвет между ними отсутствовал на всем протяжении. Кроме этого, ткань губчатого миокарда изобиловала синусоидами, сообщающимися между собой. На срезах выявлены коммуникации между первичными протокапиллярами и синусоидами губчатого слоя.

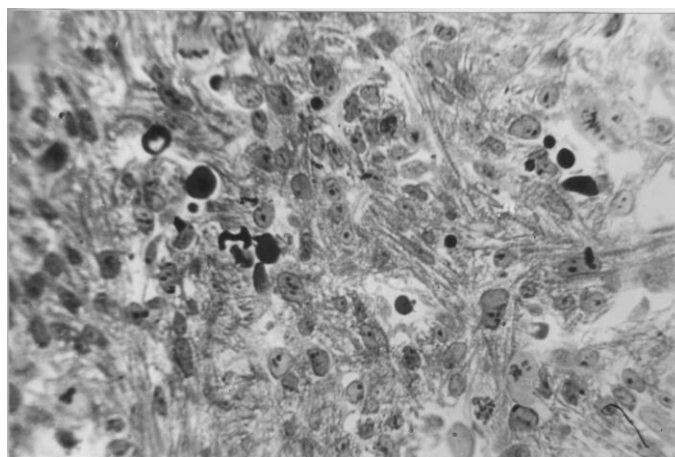


Рис.36. Участок губчатого миокарда в стенке сердца эмбриона человека на 6-й неделе эмбриогенеза. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об.40, ок.10.

В составе компактного миокарда мы также обнаруживали первичные микрососуды, источником которых являются, возможно, мезенхимальные элементы, расположенные в субэндокардиальной зоне. Стенка протокапилляров представлена примордиальным эндотелием, строение которого не отличалось существенно от эндотелиальных клеток, выстилающих полости сердца. В то же время, межъядерное расстояние в группах эн-

дотелиальных клеток субэпикардального слоя было значительно меньше по сравнению с соответствующим показателем эндотелиальной выстилки полостей.

На 6-й неделе эмбрионального развития сердца человека мы часто обнаруживали митотически делящиеся эндотелиоциты, составляющие в этот период $13,3 \pm 3,7\%$ от всей популяции эндотелиальных клеток. Значения морфометрических параметров существенно не отличались от величин, характеризующих клетки эндотелия полостей на 4-й неделе пренатального онтогенеза (рис.37).

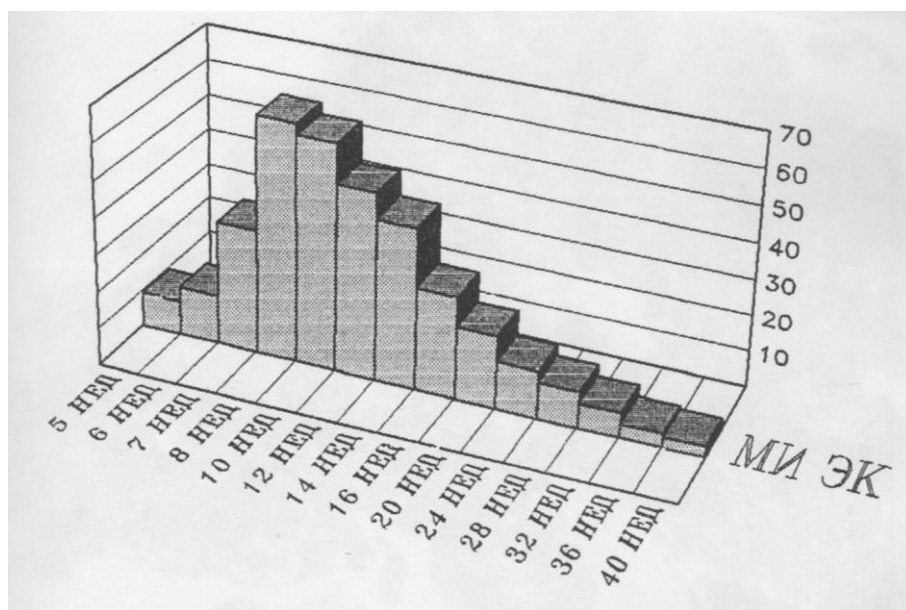


Рис.37. Динамика значений митотического индекса эндотелио-цитов в миокарде человека на этапах пренатального онтогенеза.

Формирование системы микроциркуляции сердца в позднем эмбриональном и раннем плодовом периодах развития имело ряд существенных особенностей. Начиная с 7-й недели микрососуды формировали густую протокапиллярную сеть, равномерно распределенную, в толще компактного слоя. К 8-й неделе эмбриогенеза обменные сосуды ориентировались, как правило, продольно по отношению к примитивным мышечным пучкам. В губчатом слое определялись многочисленные синусоиды преимущественно звездчатой формы (рис.38), анастомозирующие с сосудами компактного слоя.

Формирование новых сосудов происходило путем внедрения эндотелиальных клеток в пространства между кардиомиоцитами. На 7-й неделе эмбриогенеза площадь сечения ядер эндотелиоцитов не испытывала сколько-нибудь значимых изменений по сравнению с 5-й неделей развития, однако к концу 8-й недели в миокарде эмбрионов значение указанного параметра существенно снижалось (на 22,8%; $p < 0,05$).

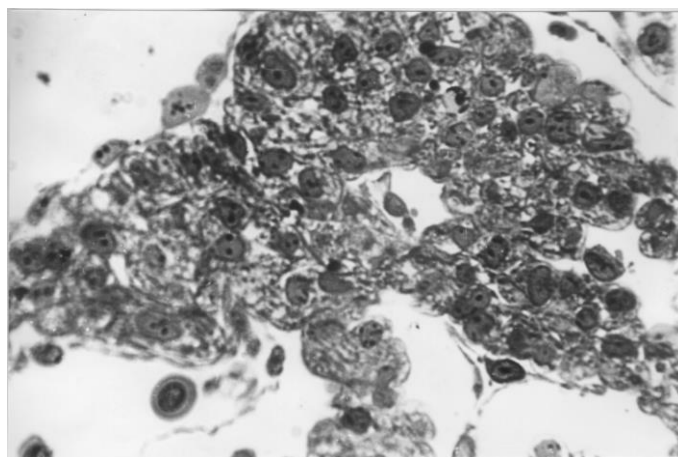


Рис.38. Участок губчатого миокарда стенки левого желудочка сердца человека на 8-й неделе плодного периода развития. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об.40, ок. 15.

В указанный период интенсивно нарастала пролиферативная активность эндотелиальных клеток; в результате этого значения митотического индекса эндотелиоцитов микрососудов миокарда 8-недельных эмбрионов человека достигали максимальных значений за весь исследуемый период пренатального онтогенеза ($65,7 \pm 8,3\%$).

На протяжении 10-12-й недели пренатального онтогенеза мы обнаруживали многочисленные митозы эндотелиоцитов в местах внедрения (рис.39); в этот период величина митотического индекса эндотелиоцитов оставалась на исключительно высоком уровне ($62,4 \pm 6,9\%$). В начале раннего плодного периода развития сердца человека нам удалось обнаружить единичные венечные сосуды, расположенные субэпикардially; некоторые из них устанавливали анастомозы с элементами микроциркуляторного русла миокарда.

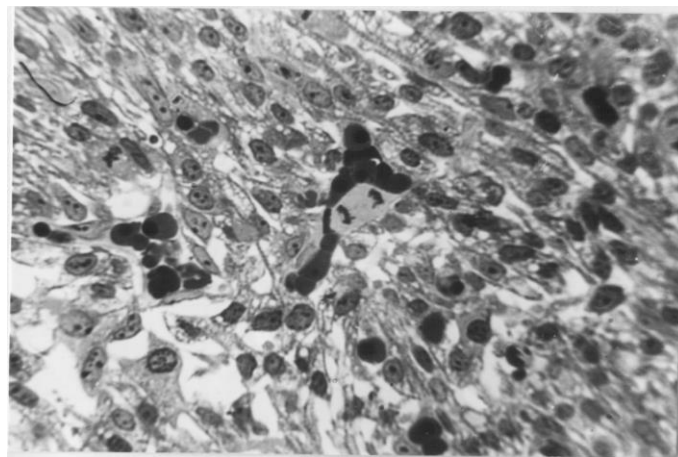


Рис.39. Митоз эндотелиальной клетки в составе компактного миокарда стенки левого желудочка сердца человека на 10-й неделе плодного периода развития. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об. 40, ок. 15.

К концу 12-й недели плодного периода наблюдались характерные структурные отличия сосудов гемомикроциркуляторного русла, позволяющие отнести к артериоларному или веерному отделам. К окончанию раннего плодного периода указанные отличия становились все более выраженными. В этот период мы наблюдали многочисленные анастомозы между компонентами веноулярного звена микрорусла.

Описанные сдвиги сочетались с рядом морфометрических сдвигов эндотелиоцитов. На протяжении изучаемого периода значительно увеличивалась объемная плотность сосудов; наряду с нарастанием митотической активности отмечалось значительное уменьшение размеров эндотелиальных ядер до величины площади сечения $9,4 \pm 2,3 \text{ мкм}^2$, что в общей онтогенетической динамике составляло минимальные величины (рис.40). К концу раннего плодного периода нарастали межъядерные расстояния, уменьшался объем ядросодержащей зоны эндотелиоцитов. Кроме того, происходило закономерное удлинение отростков клеток, цитоплазма которых выглядела гомогенной. Ядра эндотелиоцитов были обогащены эухроматином и содержали 2-3 хорошо контурированных ядрышка.

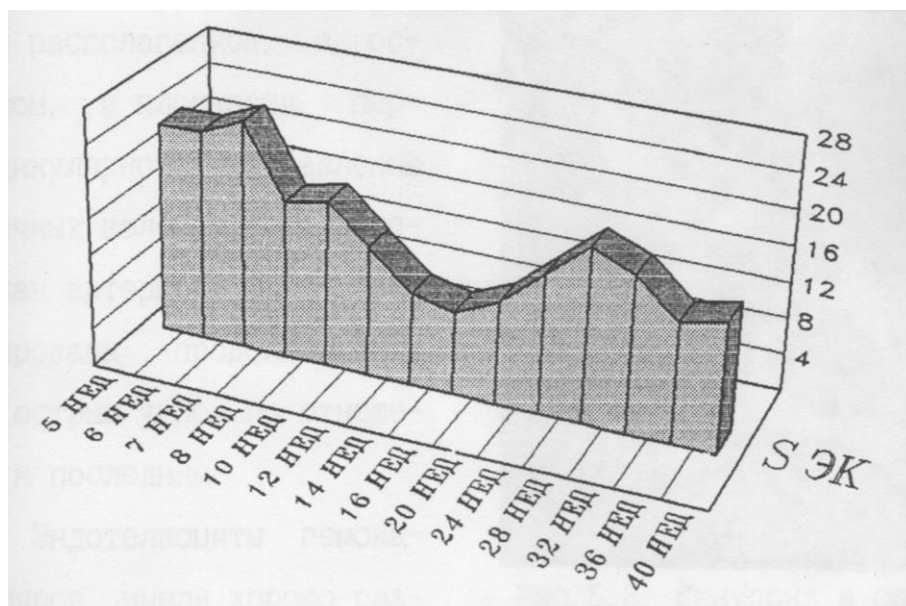


Рис.40. Динамика значений площади сечения ядер эндотелиоцитов в миокарде человека на этапах пренатального онтогенеза.

На протяжении среднего плодного периода онтогенеза среди элементов ГМЦР мы наблюдали большое количество гемокапилляров, четко ориентированных относительно длинной оси мышечных волокон; при этом параллельно направленные сосуды содержали многочисленные перпендикулярные анастомозы, соединяющие между собой капилляры. В составе внутреннего слоя сердечной стенки мы обнаружили многочисленные синусоиды, однако, в отличие от ранних этапов развития органа, они приобретали характерную звездчатую форму (рис.41), уменьшались по объему и устанавливали многочисленные сообщения с элементами ГМЦР. Наряду с капиллярами, мы достаточно часто обнаруживали в составе сердечной стенки артериолы и венулы, причем ориентация указанных сосудов имела ряд особенностей. Так, венулы располагались, в основном, в плоскости, перпендикулярной направлению свечных волокон, в то время как артериолы были ориентированы продольно или под острым углом по отношению к последним.

Эндотелиоциты гемокапилляров имели хорошо развитую цитоплазму, распространяющую свои отростки на значительной протяженности; при этом межъядерные расстояния эндотелиоцитов значительно превышали таковые,

обнаруженные в более раннем периоде органогенеза сердца. В отличие от эндотелиальных клеток капилляров, эндотелий артериол и венул приобретал ряд особенностей, заключающихся в веретенообразном изменении контуров клеток. При этом характерным является ориентация перицитов перпендикулярно оси артериолярного сосуда.

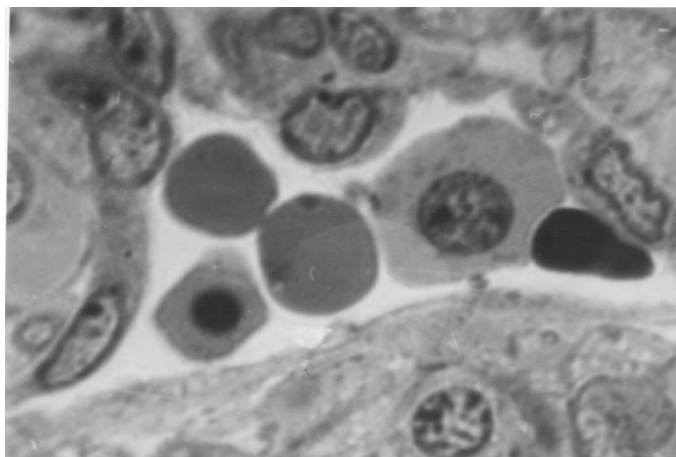


Рис.41. Синусоид в составе внутреннего слоя сердечной стенки левого желудочка сердца человека на 12-й неделе плодного периода развития. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об. 40, ок. 15.

Величина митотического индекса, отражающего пролиферативную активность эндотелиоцитов, составила 20,1% и 13,7% соответственно на 20-й и 24-й неделях плодного развития. При этом мы часто обнаруживали митотически делящиеся гладкомышечные клетки в стенке артериол и венул. Площадь сечения эндотелиальных ядер после активного снижения в раннем плодном периоде вновь начинала активно нарастать до уровня 11,3 мкм² (20-я неделя) и 15,0 мкм² (24-я неделя). По нашему мнению, казанные сдвиги свидетельствуют о выраженности процессов ангиогенеза в среднем плодном периоде развития.

К концу среднего плодного периода развития в миокарде человека эндотелиальные клетки различных отделов гемомикроциркуляторного русла отличались полиморфизмом (рис.42). Так, эндотелиоциты артериол имели удлиненную форму, поверхности контактов соседних клеток были извитыми. Клетки окружающей соединительной ткани ориентировались перпендикулярно

длинной оси сосуда. В эндотелиоцитах гемокапилляров определялась более утолщенная ядродержащая зона, выступающая в просвет сосуда в значительно меньшей степени, чем в микрососудах на более ранних стадиях онтогенеза.

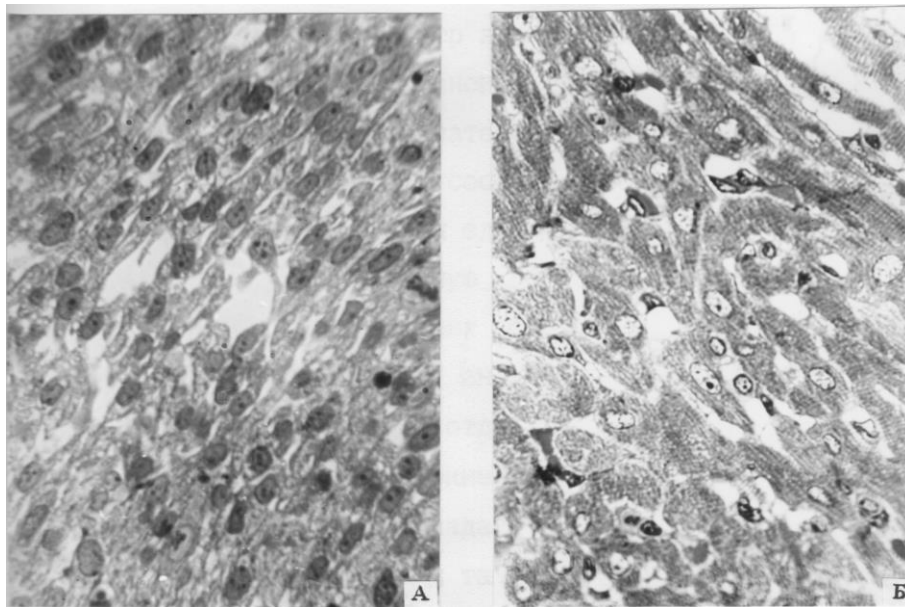


Рис.42. Участки наружного (А) и внутреннего (Б) слоев стенки левого желудочка сердца человека на 24-й неделе плодного периода развития. Окраска гематоксилином-эозином. Об.20, ок.15.

При стереологическом исследовании установлено, что к началу позднего плодного периода развития удельный объем просветов капилляров существенно увеличивался; продолжала существенно снижаться пролиферативная активность эндотелиальных клеток, увеличивалась (по сравнению с ранним плодным периодом) площадь сечения ядер эндотелиоцитов (табл.13).

При изучении микрокоррозионных препаратов ГМЦР сердца человека на 28-й неделе пренатального развития в нашем исследовании обнаружена густая сосудистая сеть, образованная многочисленными капиллярами и единичными артериолами и венулами, имеющими слабую взаимную ориентацию (рис.43). Количество сосудов в наружных слоях сердечной стенки, соответствующих компактному миокарду, значительно превышало их количество в

субэндокардиальных отделах. На поверхности реплик артериол определялись неглубокие вдавления вытянутой формы, длинная ось которых совпадала с направлением сосудов (рис.44). Глубина и размеры таких вдавлений, соответствующих ядрам эндотелиальных и мышечных клеток, были выражены неравномерно на протяжении артериолы.

Таблица 13

Площадь сечения ядер эндотелиоцитов сосудов ГМЦР сердца человека в онтогенезе.

Стадия развития (нед)	Площадь сечения ядра (мкм)	
	$X \pm S_x$	Изменение показателя по отношению к 5-недельным плодам, (%)
5	$23,2 \pm 2,8$	—
6	$23,9 \pm 3,1$	+ 3,0
7	$25,3 \pm 3,2$	+ 9,1
8	$17,9 \pm 2,4$	- 22,8*
10	$18,3 \pm 2,6$	- 21,1*
12	$14,4 \pm 2,0$	- 37,9*
14	$9,9 \pm 1,7$	- 57,3*
16	$9,4 \pm 2,3$	- 59,5*
20	$11,3 \pm 2,7$	- 51,3*
24	$15,0 \pm 2,5$	- 35,3*
28	$18,7 \pm 2,4$	- 19,4*
32	$17,1 \pm 2,1$	- 26,3*
36	$12,8 \pm 2,4$	- 44,8*
40	$13,9 \pm 2,2$	- 40,1*

Примечание: *-p<0.05

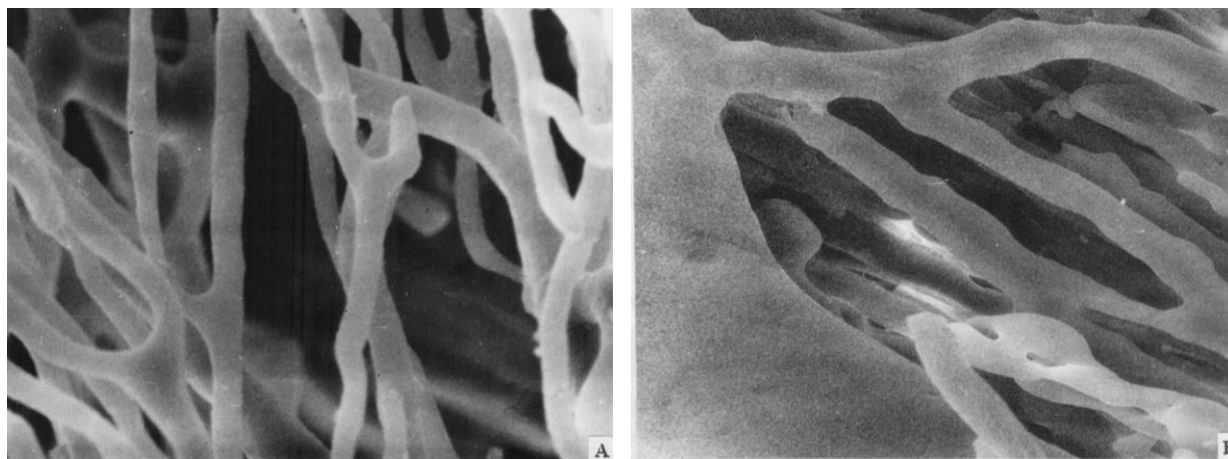


Рис.43. Сканограммы коррозионного препарата ГМЦР левого желудочка сердца человека на 28-й неделе пренатального онтогенеза. Ув.: А - 720; Б - 910.

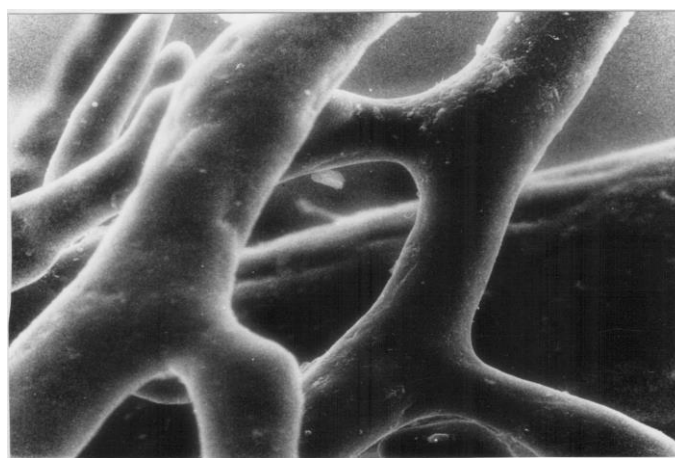


Рис.44. Сканограмма коррозионного препарата ГМЦР левого желудочка сердца человека на 28-й неделе пренатального онтогенеза. Ув.: 870.

В данной возрастной группе мы не обнаружили прекапиллярных артериол: капилляры начинались непосредственно от артериоларных стволов. Реплики капилляров не имели сколько-нибудь выраженных вдавлений на поверхности и были представлены виде гладких стволов (рис.45). Примечательно, что просвет капилляра на его протяжении существенно варьировал. В ряде случаев извитые капилляры заканчивались слепо (рис.46), что может быть обусловлено с одной стороны, формированием почеч ооста капилляров и, с другой стороны, соответствовать границе потока смолы. В то же время, достаточно часто в толще сердечной стенки образовывались гроздеподобные

конгломераты ("течи"), образованные в результате вытекания пластической массы из сосудов (рис.47).

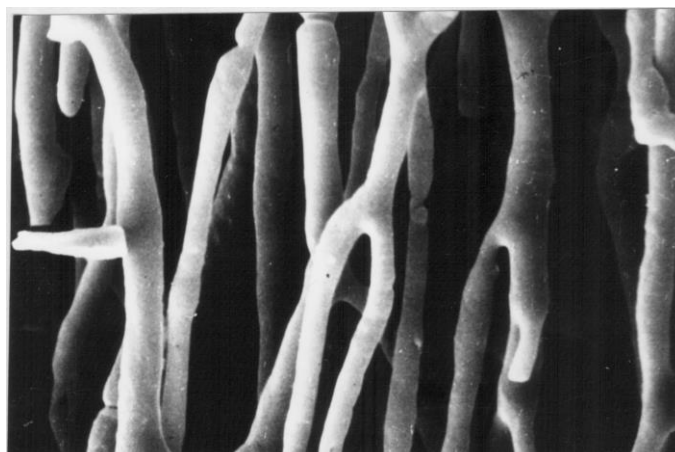


Рис.45. Сканограмма коррозионного препарата ГМЦР левого желудочка сердца человека на 28-й неделе пренатального онтогенеза. Ув.: 870.

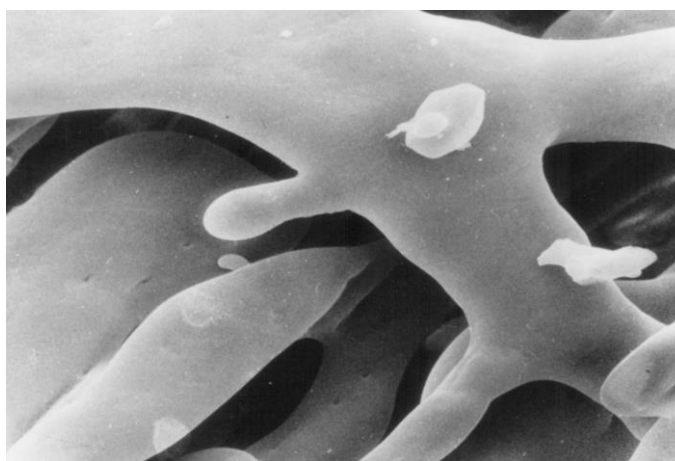


Рис.46. Слепые окончания капилляров на сканограмме коррозионного препарата ГМЦР сердца человека на 28-й неделе плодного периода. Ув.: 720.

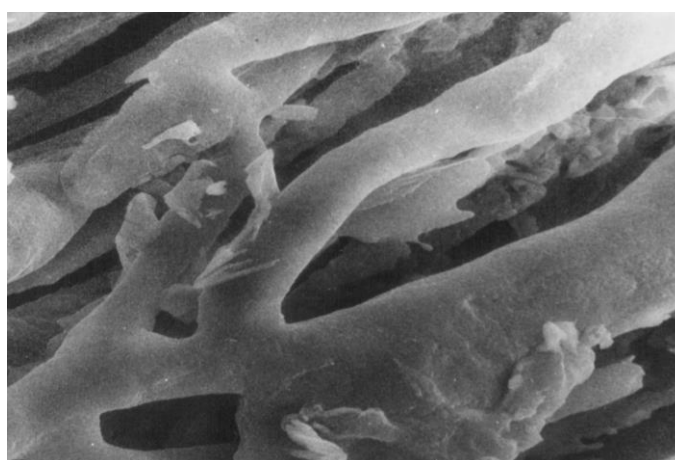


Рис.47. Сканограмма коррозионного препарата ГМЦР левого желудочка сердца человека на 28-й неделе внутриутробного развития. Ув.: 870.

Капилляры непосредственно переходили в венулы без формирования посткапиллярных венул. Внутренний рельеф стенки венул содержал неглубокие округлые вдавления, равномерно распределенные на протяжении сосуда. Внутренний диаметр венул значительно варьировал по ходу сосуда.

Гемоциркуляторное русло миокарда к началу позднего дного периода развития приобретало отчетливые черты органоспецифичности, главной из которых является ориентация звеньев ГМЦР относительно мышечных волокон. При этом капиллярное русло выявлялось во всех слоях и отделах сердца (рис.48-50).

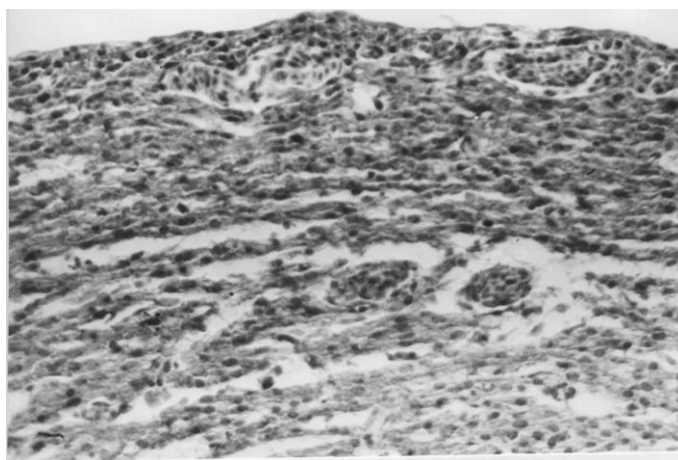


Рис.48. Участок наружного слоя стенки левого желудочка сердца человека на 28-й неделе плодного периода развития, окраска гематоксилином-эозином. Об.20, ок.15.

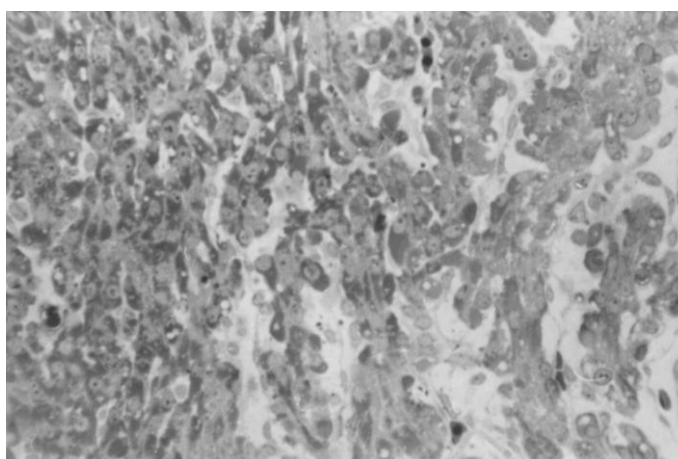


Рис.49. Участок среднего слоя стенки левого желудочка сердца человека на 28-й неделе плодного периода развития. Окраска метиленовым синим - азуром II - основным фуксином. Об.20, ок. 15.

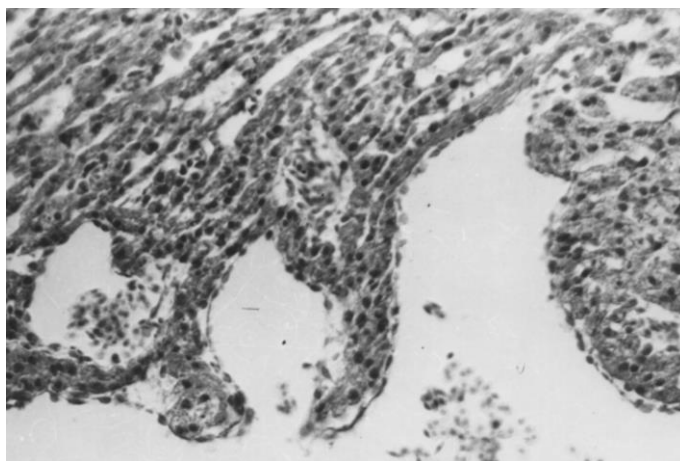


Рис.50. Участок внутреннего слоя стенки левого желудочка сердца человека на 28-й неделе плодного периода развития. Окраска гематоксилином-эозином. Об.20, ок.15.

На поперечных гистологических срезах отчетливо выявлялась закономерность распределения количества гемокапилляров по отношению к количеству кардиомиоцитов. Так, в наружном слое миокарда на 1 сосуд приходилось 4-5 сократительных клеток, тогда как во внутреннем соответствующее количество указанных клеток достигало 6-7. Сосуды внутреннего слоя располагались менее упорядоченно, в основном повторяя рельеф внутренней поверхности мышечных трабекул.

В течение позднего плодного периода развития в миокарде человека значительно снижался митотический индекс эндотелиоцитов (табл.14), однако размеры их ядер стабилизировались на уровне 12-15 мкм².

В миокарде 32-недельных плодов между отдельными кардиомиоцитами выявлялись различные по форме межклеточные пространства, причем многие из них содержали гемокапилляры, окруженные клеточными элементами соединительной ткани (рис.51). В некоторых случаях отростки фибробластов отграничивали часть стенки капилляра от близлежащих кардиомиоцитов. В указанный период ткань миокарда значительно обогащалась элементами гемомикроциркуляторного русла. На свето-микроскопическом уровне строение элементов ГМЦР фактически не отличалось от описанного ранее.

Пролиферативная активность эндотелиоцитов сосудов ГМЦР сердца
человека в онтогенезе.

Стадия развития (нед)	Митотический индекс	
	$X \pm S_x$	Изменение показателя по отношению к 5-недельным плодам (%)
5	$9,4 \pm 2,4$	—
6	$13,3 \pm 3,7$	+ 41, 5*
7	$34,9 \pm 4,4$	+ 271, 3*
8	$65,7 \pm 8,3$	+ 598,9*
10	$62,4 \pm 6,9$	+ 563,8*
12	$51,8 \pm 7,7$	+ 451,1*
14	$44,9 \pm 5,5$	+ 377,6*
16	$28,3 \pm 4,2$	+ 201,1*
20	$20,1 \pm 3,7$	+ 113,8*
24	$13,7 \pm 3,3$	+ 45,7*
28	$10,4 \pm 2,0$	+ 10,6
32	$7,4 \pm 1,5$	- 21,2*
36	$4,6 \pm 1,3$	- 51,1*
40	$3,6 \pm 0,6$	- 61,7*

Примечание: * - $p < 0,05$.

При проведении сканирующей электронной микроскопии коррозионных препаратов сосудов ГМЦР 32-недельных плодов человека обнаруживались многочисленные параллельно ориентированные капилляры (рис.52), причем в субэпикардальной зоне ориентация сосудов обуславливала их ячеистую структуру в виде "сот".

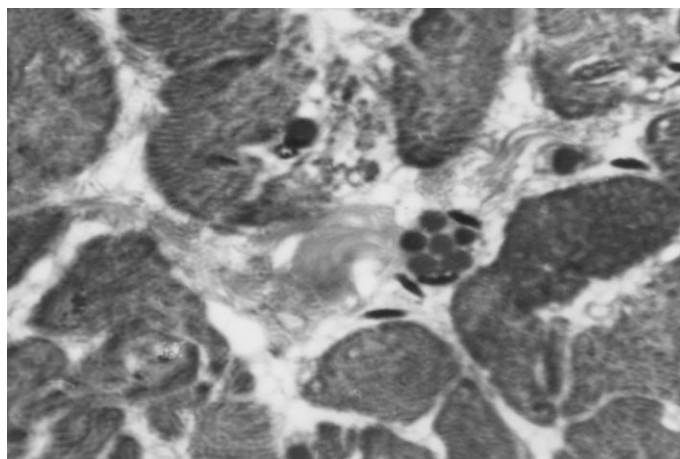


Рис.51. Пространства, заполненные волоконными и клеточными элементами соединительной ткани, в составе стенки левого желудочка сердца человека на 32-й неделе плодного периода развития. Окраска гематоксилином-эозином. Об. 40, ок. 10.

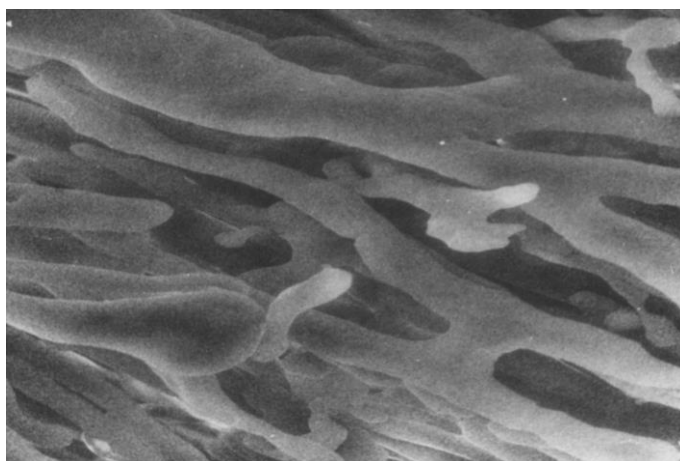


Рис.52. Сканограмма коррозионного препарата ГМЦР левого желудочка сердца человека на 32-й неделе внутриутробного развития. Ув.: 520.

В изучаемой возрастной группе на поверхности слепков артериол обнаруживались отчетливо выраженные, немногочисленные plastic strips (циркулярные полосы). Как правило, циркулярные полосы сосредоточивались в местах отхождения капилляров от артериолярных стволов и ориентировались перпендикулярно длинной оси сосудов. Внутренний рельеф капилляров не имел существенных отличительных особенностей по сравнению с предыдущей возрастной группой (рис.53), однако количество капилляров, оканчивающихся слепо, значительно уменьшалось. Между капиллярами достаточно часто

определялись широкие анастомозы, имеющие незначительную протяженность (рис.54). На 32-й неделе постнатального онтогенеза существенно уменьшались количество и объем "течей".

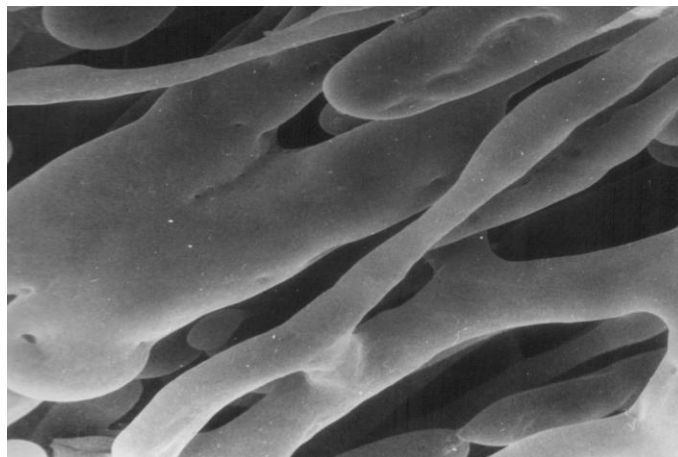


Рис.53. Сканограмма коррозионного препарата ГМЦР левого желудочка сердца человека на 32-й неделе внутриутробного развития. Ув.: 780.

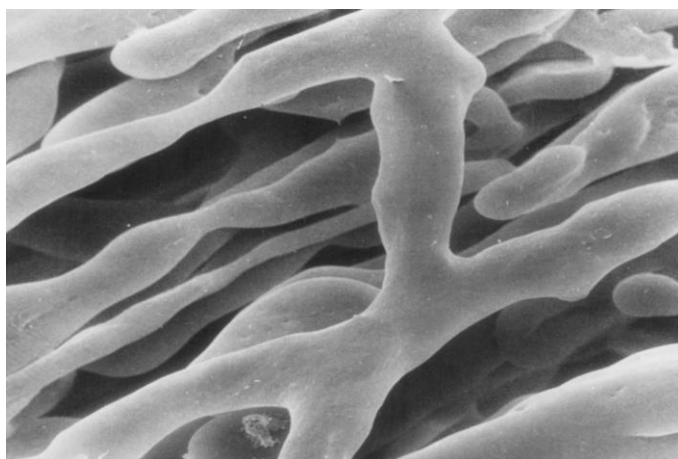


Рис.54. Широкие анастомозы между капиллярами в стенке левого желудочка сердца человека на 32-й неделе пренатального онтогенеза. Сканограмма коррозионного препарата ГМЦР. Ув.: 810.

В данной возрастной группе в ряде случаев выявлялись посткапиллярные венулы, причем количество посткапиллярных венул, формирующих венулярный ствол, не превышало 2-4. Реплики венул не содержали циркулярных полосок и ориентировались перпендикулярно ходу капилляров и артериол.

В миокарде плодов человека на 36-й неделе пренатального онтогенеза обнаружена хорошо развитая сосудистая сеть, равномерно распределенная в толще стенки сердца. В составе гемомикроциркуляторного русла нам удалось обнаружить все звенья, причем артериолы (в том числе прекапиллярные), и капилляры ориентировались параллельно друг другу и формировали группы сосудов, расположенных, по-видимому, в соответствии с направлением мышечных волокон. Звенья отводящего отдела ГМЦР ориентировались косо (посткапиллярные венулы) или перпендикулярно (венулы) по отношению к длинной оси капилляров (рис.55).

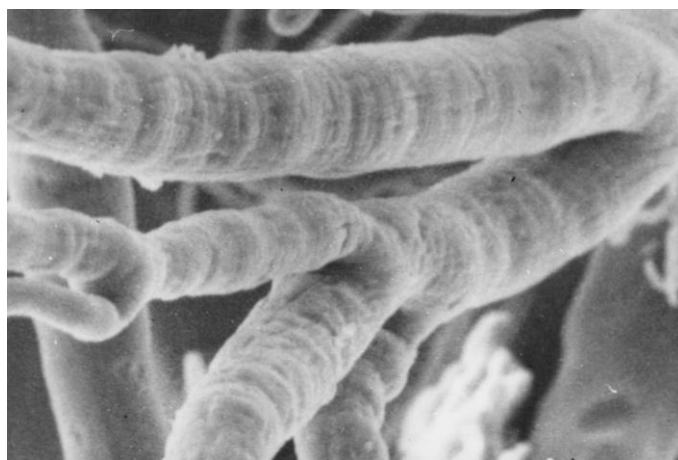


Рис.55. Взаимная ориентация звеньев ГМЦР на сканограмме коррозионного препарата левого желудочка сердца человека на 36-й неделе внутриутробного развития. Ув.: 680.

Реплики артериол содержали большое количество глубоких вдавлений вытянутой формы, обусловленных прилежанием ядер гладкомышечных клеток в составе сосудистой стенки. По ходу сосуда указанные вдавления были вытянуты в направлении, соответствующем ходу артериолы, и располагались близко друг от друга. По мере приближения к прекапиллярным артериолам расстояние между вдавлениями заметно расширялось. В месте отхождения прекапиллярных артериол от артериолярных стволов на поверхности реплик выявлялись массивные циркулярные полосы, охватывающие до $2/3$ окружности сосудов. На поверхности слепков прекапиллярных артериол выявлялись немногочисленные вдавления клеточных ядер в составе сосудистой стенки.

В отличие от капилляров, обнаруживаемых в миокарде человека на 28-й неделе пренатального развития, в изучаемой возрастной группе просвет капилляров не изменялся на протяжении; внутренняя поверхность капилляров имела гладкий рельеф. Посткапиллярные венулы имели гладкую внутреннюю поверхность и значительную извитость в участках, прилежащих к месту впадения венул. В ряде случаев между отдельными венулами мы обнаруживали широкие венуло-венулярные анастомозы, имеющие гладкий рельеф. В данной возрастной группе субэпикардially располагались многочисленные скопления сосудов венулярного отдела ГМЦР, не имеющих строгой ориентации. Изучаемые количественные параметры структурной организации ГМЦР миокарда не изменялись существенно на протяжении 32-36-й недель внутриутробного развития и соответствовали, в целом, значениям, установленным для сердца 40-недельных плодов. При анализе сканограмм микрокоррозионных препаратов гемомикроциркуляторное русло миокарда человека на 40-й неделе плодного развития было представлено комплексом сосудов, идентифицированных на звенья в предыдущей возрастной группе (рис.56). Во всех исследуемых участках миокарда звенья микрорусла объединялись в органоспецифичные группы, соответствующие литературным сведениям о модульности ГМЦР.

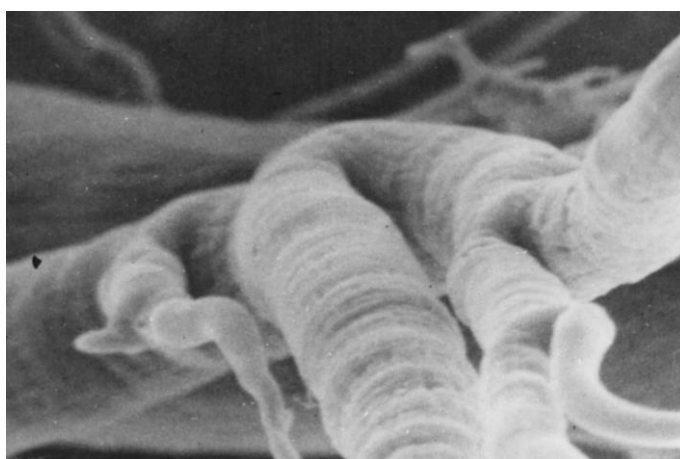


Рис.56. Взаимная ориентация звеньев ГМЦР на сканограмме коррозионного препарата левого желудочка сердца человека на 40-й неделе внутриутробного развития. Ув.: 720.

Характер внутреннего рельефа артериол, капилляров и венул не отличался существенно от такового, описанного на 32-36-й неделе пренатального развития, однако ориентация отводящего отдела ГМЦР имела ряд особенностей. Так, в частности, несколько посткапиллярных венул (от 3 до 6) формировали венулярный ствол, причем все указанные сосуды располагались в одной плоскости. Анализ сканограмм коррозионных препаратов показал, что наблюдаемое явление связано с особенностями расположения посткапиллярных венул между соседними пучками мышечных волокон.

Таким образом, на основании изложенных результатов и количественной оценки морфометрических данных мы вправе сделать заключение, что к 36-й неделе пренатального онтогенеза дифференцировка клеточных элементов сосудов и общая структурная организация гемомикроциркуляторного русла сердца чего века приобретают, в основном, дефинитивный характер. В то же время, ряд количественных показателей взаимоотношения системы микроциркуляции и рабочих элементов миокарда продолжает изменяться в позднем пренатальном онтогенезе. В ходе исследования удалось уточнить хронологию и последовательность наиболее существенных структурно-функциональных сдвигов в развитии системы микроциркуляции сердца человека.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

По мнению Г. Г. Автандилова (Автандилов Г. Г., 1980), морфолого-математический анализ выявленных структурно-функциональных сдвигов является составной частью комплексного морфологического исследования. Этот анализ складывается из нескольких этапов, каждый из которых решает специфические задачи.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа, представленные в таблице 15, позволили отвергнуть нулевую гипотезу для большинства морфологических параметров сердца, однако сила влияния возрастного фактора на значения учитываемых признаков значительно варьировала как по отдельным параметрам, так и на этапах пренатального онтогенеза.

Таблица 15

Дисперсионный анализ зависимости морфо-функциональных параметров развивающегося миокарда человека от возрастного фактора (эмбриональный период).

Параметр	Критерий Фишера	Сила влияния фактора
Митотический индекс кардиомиоцитов	46,4	0,73
Площадь сечения кардиомиоцитов	4,8	1 0,22
Площадь сечения ядер кардиомиоцитов	34,8	0, 72
Ядерно-цитоплазматическое соотношение кардиомиоцитов	40,8	0, 62
Удельный объем кардиомиоцитов	13,1	0, 37
Удельный объем межклеточного пространства	12,8	0. 27
Численная плотность кардиомиоцитов	5,3	0,14

Так, в частности, в эмбриональном периоде кардиогенеза зависимость параметров от стадии индивидуального развития достоверно установлена для

размеров ядер кардиомиоцитов и их пролиферативной активности (митотического индекса), а также для ядерно-цитоплазматического соотношения сердечных миоцитов. Уровень значимости, на котором отвергалась нулевая гипотеза для стереологических показателей тканевой организации миокарда, был заметно ниже. При этом численная плотность кардиомиоцитов и их площадь сечения не испытывали статистически значимого влияния временного фактора на варьирование величин указанных параметров.

Таблица 16

Дисперсионный анализ зависимости морфо-функциональных параметров развивающегося миокарда человека от возрастного фактора (ранний плодный период).

Параметр	Критерий Фишера	Сила влияния фактора
Митотический индекс кардиомиоцитов	32,5	0,78
Митотический индекс эндотелиоцитов	57,3	0,84
Площадь сечения кардиомиоцитов	4,2	0,15
Площадь сечения ядер кардиомиоцитов	16,8	0,52
Ядерно-цитоплазматическое соотношение кардиомиоцитов	68,1	0,78
Площадь сечения ядер эндотелиоцитов	54,8	0,85
Удельный объем кардиомиоцитов	63,3	0,81
Удельный объем стромы	12,6	0,67
Объемная плотность сосудов ГМЦР	122,8	0,91
Численная плотность кардиомиоцитов	42,6	0,74
Численная плотность эндотелиоцитов	93,6	0,87
Численная плотность фибробластов	88,0	0,84

В раннем плодном периоде развития структура зависимости варьирования изучаемых показателей от фактора возраста существенно изменялась. Наряду с сохраняющимся сильным влиянием стадии развития на значения митотического индекса кардиомиоцитов и их ядерно-цитоплазматического соотношения наблюдалось снижение силы влияния фактора на варьирование площади течения ядер мышечных клеток, однако при этом тотально возрастали значения критерия Фишера по отношению к показателям тканевой структуры миокарда (удельных объемов кардиомиоцитов, стромы и сосудов ГМЦР), а также по отношению к значениям численной плотности всех изученных клеточных элементов сердечной стенки (табл.16).

В раннем плодном периоде развития лишь варьирование величины площади сечения кардиомиоцитов не испытывало существенного влияния со стороны временного фактора.

На протяжении среднего плодного периода наблюдалось резкое снижение силы влияния стадии развития на варьирование значений митотического индекса кардиомиоцитов и, в меньшей степени, митотического индекса эндотелиальных клеток. Продолжала активно снижаться зависимость значений площади сечения ядер кардиомиоцитов от временного фактора, однако по отношению к размерам мышечных клеток наблюдалась противоположная тенденция (табл.17).

В указанный период сила влияния фактора развития не превышала порога статистической значимости в отношении удельных объемов кардиомиоцитов и стромы; при этом временной фактор определял 58% варьирования объемной плотности сосудов ГМЦР в ткани миокарда. Характерно, что численная плотность кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов существенным образом снижалась по сравнению с уровнем, характерным для раннего плодного периода развития.

Дисперсионный анализ зависимости морфо-функциональных параметров
развивающегося миокарда человека от возрастного фактора
(средний плодный период).

Параметр	Критерий Фишера	Сила влияния фактора
Митотический индекс кардиомиоцитов	2,2	0,12
Митотический индекс эндотелиоцитов	13,7	0,36
Площадь сечения кардиомиоцитов	33,2	0,62
Площадь сечения ядер кардиомиоцитов	3,1	0,30
Ядерно-цитоплазматическое соотношение кардиомиоцитов	20,2	0,60
Площадь сечения ядер эндотелиоцитов	34,7	0,67
Удельный объем кардиомиоцитов	1,7	0,12
Удельный объем стромы	2,6	0,19
Объемная плотность сосудов ГМЦР	16,1	0,58
Численная плотность кардиомиоцитов	2,2	0,14
Численная плотность эндотелиоцитов	6,8	0,21
Численная плотность фибробластов	4,8	0,16

Структура силы влияния возрастного фактора на изученные морфологические параметры в течение позднего плодного периода представлена в таблице 18. Как видно из таблицы, значения митотического индекса эндотелиальных клеток и площади сечения ядер эндотелиоцитов продолжали испытывать существенное влияние со стороны фактора времени, превышающее соответствующие значения в среднем плодном периоде. Аналогичная тенденция проявлялась также по отношению к размерам кардиомиоцитов, которые продолжали активно нарастать. В течение 27-40-й недели внутриутробного развития ядерно-цитоплазматическое соотношение

мышечных клеток миокарда испытывало умеренное влияние фактора индивидуального развития. В указанный период значительно усиливалось влияние возрастного фактора на показатели удельного объема стромы и сосудов ГМЦР, а также на значения численной плотности мышечных, эндотелиальных и фибробласто-подобных клеток сердечной стенки.

Таблица 18

Дисперсионный анализ зависимости морфо-функциональных параметров развивающегося миокарда человека от возрастного фактора (поздний плодный период).

Параметр	Критерий Фишера	Сила влияния фактора
Митотический индекс кардиомиоцитов	8,1	0, 42
Митотический индекс эндотелиоцитов	58,3	0, 74
Площадь сечения кардиомиоцитов	60,1	0, 87
Площадь сечения ядер кардиомиоцитов	14,0	0,42
Ядерно-цитоплазматическое соотношение кардиомиоцитов	10,3	0, 37
Площадь сечения ядер эндотелиоцитов	84,8	0,79
Удельный объем кардиомиоцитов	3,1	0, 22
Удельный объем стромы	26,4	0, 77
Объемная плотность сосудов ГМЦР	64,3	0, 89
Численная плотность кардиомиоцитов	12,3	0, 66
Численная плотность эндотелиоцитов	44,3	0, 84
Численная плотность фибробластов	30,9	0,78

Представленные результаты позволяют предположить, что распределение учитываемых признаков в зависимости от стадий индивидуального развития носит неслучайный характер. По-видимому, взаимосвязь различных морфометрических и стереологических характеристик является важным

обстоятельством, определяющим специфику структурной организации миокарда на различных этапах онтогенеза. В то же время количественная характеристика указанной взаимосвязи выходит за рамки возможностей дисперсионного анализа, что обуславливает необходимость проведения корреляционного анализа.

Для уточнения сведений о характере взаимосвязи различных морфометрических и стереологических параметров сердца на этапах онтогенеза нами проведен корреляционный анализ внутригруппового распределения учитываемых признаков в семи возрастных диапазонах. Для проведения анализа в качестве параметров использовали следующие исходные данные:

- 1) митотический индекс кардиомиоцитов;
- 2) митотический индекс эндотелиоцитов;
- 3) площадь сечения кардиомиоцитов;
- 4) площадь сечения ядер кардиомиоцитов;
- 5) ядерно-цитоплазматическое соотношение кардиомиоцитов;
- 6) площадь сечения ядер эндотелиоцитов;
- 7) удельный объем кардиомиоцитов;
- 8) удельный объем стромы;
- 9) объемная плотность сосудов ГМЦР;
- 10) численная плотность кардиомиоцитов;
- 11) численная плотность эндотелиоцитов;
- 12) численная плотность фибробластов.

В эмбриональном периоде развития дополнительно использовали значения удельного объема межклеточного пространства.

В ходе проведения корреляционного анализа обнаружено, что на 4-6-й неделе эмбрионального кардиомиогенеза между показателями пролиферативной активности кардиомиоцитов человека и размерами их ядер существует чрезвычайно высокая положительная корреляция, в то время как коэффициенты линейной корреляции между этими параметрами и размерами сердечных миоцитов принимали статистически значимые отрицательные значе-

ния. Положительная функциональная связь обнаружена между площадью сечения кардиомиоцитов и их удельным объемом; обратная корреляция характеризовала взаимоотношения между последними из указанных параметров и удельными объемами стромы и межклеточного пространства. Показатели митотического индекса эндотелиальных клеток протокапилляров достаточно сильно коррелировали с площадью сечения капиллярных эндотелиоцитов.

На 7-8-й неделях пренатального развития человека взаимосвязь между исследуемыми морфометрическими и стереологическими параметрами сердца сохранялась, причем значения коэффициентов линейной корреляции существенно превосходили соответствующие величины, установленные в предыдущем возрастном диапазоне. Кроме того, устанавливалась достоверная корреляционная связь между показателями пролиферативной активности кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток капилляров, а также площадью сечения ядер сердечных миоцитов. Положительная функциональная взаимосвязь обнаружена между значениями митотического индекса эндотелиоцитов и объемной плотностью капилляров.

Проведение корреляционного анализа указало на существенные перестройки во взаимоотношении изучаемых параметров структурной организации сердца самых ранних (10-12-недельных) плодов человека. Так, в частности, установлена существенная обратная корреляция между показателями пролиферативной активности кардиомиоцитов и удельным объемом стромы, в то время как сила взаимосвязи митотического индекса и размеров миоцитарных ядер . существенно снижалась. В отличие от сердечных миоцитов, показатели пролиферативной активности эндотелиальных клеток капилляров и размеров их ядер коррелировали в большей степени, чем в предыдущем возрастном диапазоне. В миокарде 10-12-недельных плодов человека обнаружена существенная прямая корреляция между площадью сечения кардиомиоцитов и их удельным объемом в ткани. Отрицательные значения коэффициентов линейной корреляции установлены для взаимосвязи

между размерами кардиомиоцитов, удельным объемом стромы и объемной плотностью капилляров.

На протяжении 14-16-й недель пренатального развития в миокарде человека кардинально изменялся характер взаимоотношений между показателями пролиферативной активности эндотелиальных клеток и объемной плотностью капилляров: соответствующие значения коэффициентов линейной корреляции приобретали статистически значимые отрицательные величины. При этом значительно нарастала сила взаимосвязи между размерами кардиомиоцитов и рядом стереологических параметров миокарда - удельными объемами сердечных миоцитов, стромы и капилляров, а также численной плотностью мышечных, эндотелиальных и фибробласто-подобных клеток.

На протяжении среднего плодного периода внутриутробного тазвития структура корреляционных взаимоотношений между исследуемыми параметрами сердца человека не изменялась существенно по сравнению с предыдущим возрастным диапазоном, однако сила функциональных связей между объемной плотностью капилляров, митотическим индексом эндотелиоцитов и размерами ядер эндотелиальных клеток значительно нарастала. При этом снижалась сила взаимосвязи между показателями численной плотности клеточных элементов сердечной стенки.

В течение позднего плодного периода пренатального онтогенеза человека обнаружены сравнительно невысокие значения коэффициентов линейной корреляции между митотическим индексом эндотелиоцитов и объемной плотностью капилляров; при в том мы не выявили достоверной корреляционной связи указанных параметров с размерами ядер эндотелиальных клеток. Напротив, в исследуемом возрастном диапазоне нарастала сила взаимосвязи между стереологическими параметрами структурной организации миокарда - удельными объемами кардиомиоцитов, стромы, объемной плотностью капилляров, а также с показателями численной плотности фибробластов и эндотелиальных клеток.

Проведение корреляционного анализа параметров 40-недельных плодов человека указало на существование исключительно сильной взаимосвязи между стереологическими показателями структурной организации миокарда и размерами кардиомиоцитов. Умеренные значения коэффициентов линейной корреляции выявлены между значениями ядерно-цитоплазматического индекса кардиомиоцитов и численной плотности эндотелиоцитов, фибробластов. В данной возрастной группе показатели пролиферативной активности сердечных миоцитов и эндотелиальных клеток, а также размеры их ядер достоверно не коррелировали ни с одним из исследуемых параметров.

Результаты корреляционного анализа, представленные в настоящем разделе, свидетельствуют о выраженных перестройках структурной организации сердца на различных этапах онтогенеза, проявляющихся в существенном снижении силы взаимосвязи между показателями пролиферативной активности кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток с одновременным нарастанием уровня взаимодействия между стереологическими параметрами тканевой организации миокарда и численной плотности клеточных элементов сердечной стенки.

Для количественной характеристики взаимодействия между различными морфометрическими и стереологическими параметрами развивающегося сердца человека нами проведен корреляционный анализ межгруппового распределения учитываемых признаков в течение пренатального онтогенеза.

На основе расчета коэффициентов линейной корреляции установлена достоверная положительная функциональная взаимосвязь между показателями пролиферативной активности кардиомиоцитов и диаметром их ядер, а также исключительно высокая степень обратной корреляции между указанными параметрами и удельными объемами стромы и капилляров. Высокие значения коэффициентов линейной корреляции установлены между всеми исследуемыми стереологическими параметрами развивающегося миокарда (удельными объемами стромы, сосудов ГМЦР, кардиомиоцитов; численной плотностью мышечных, эндотелиальных и фибробласто-подобных клеток).

Итак, результаты морфологического, морфометрического, стереологического исследований сердца человека указали на существенную неоднородность сдвигов изучаемых параметров на протяжении пренатального развития.

Результаты дисперсионного и корреляционного анализа позволили дать количественную оценку силы влияния возрастного фактора на состояние различных параметров развивающегося сердца человека, а также выявить изменения их внутреннего взаимодействия на различных этапах пренатального онтогенеза. Так, в частности, на 4-5-й неделе эмбриогенеза в сердце человека обнаружена чрезвычайно высокая положительная корреляционная связь между показателями пролиферативной активности кардиомиоцитов и размерами их ядер, что свидетельствует, очевидно, об исключительной специализации малодифференцированных кардиомиоцитов на клеточном делении. Аналогичная структура взаимосвязей была установлена также для пролиферативной активности эндотелиальных клеток в субэпикардальной воне миокарда и размеров их ядер.

В изучаемый период взаимосвязь между морфометрическими параметрами сердечных миоцитов и эндотелиальных клеток отсутствовала, что указывает, по нашему мнению, на невысокую степень координированности между процессами усиленной пролиферации клеток миокарда и эндотелиальной выстилки протокапилляров. На наш взгляд, это обстоятельство связано с относительно невысоким удельным вкладом протокапиллярного русла в обеспечение миокарда в целом питательными веществами: ведущая роль в осуществлении микроциркуляции на протяжении раннего эмбрионального кардиомиогенеза принадлежит интерстициальным щелям и каналам, образованным отростками близлежащих кардиомиоцитов.

На протяжении 7-8-й недели эмбриогенеза человека происходило существенное утолщение стенки сердца за счет клеток компактного слоя, сопровождающееся формированием хорошо развитой протокапиллярной сети, закономерно сменяющейся вторичным органоспецифичным капиллярным

руслем. В этот период установлена достоверная корреляционная связь между показателями пролиферативной активности кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток капилляров, свидетельствующая о нарастании соответствия между процессами роста миокарда и его сосудов. На наш взгляд, это явление связано с приобретением вторичной капиллярной сетью ведущей роли в обеспечении сердечных миоцитов структурным и энергетическим материалом. Данные сдвиги, а также результаты морфологического исследования указывают, по-видимому, на осуществление интенсивной дифференцировки кардиомиоцитов, сопровождающейся их специализацией. Это предположение находится в соответствии с мнением П.П.Румянцева (Румянцев П.П., 1982) о высокой напряженности процессов дифференцировки сердечных миоцитов на протяжении позднего эмбрионального кардиогенеза человека.

В раннем плодном периоде развития в нашем исследовании наблюдалось существенное нарастание объемной плотности капилляров, сопровождающееся появлением морфологических признаков звенье- и органоспецифичности. Характерно, что количество и уровень взаимосвязей между отдельными морфометрическими и стереологическими характеристиками в указанный период были максимальны среди всех изучаемых возрастных групп, что, по нашему мнению, свидетельствует об исключительно высоком уровне интеграции между разнообразными сторонами жизнедеятельности развивающегося органа.

Изучение структурно-функциональных особенностей в сердце 12-недельных плодов человека позволило выявить существенные перестройки во взаимоотношениях исследуемых параметров на фоне резкого снижения пролиферативной активности кардиомиоцитов. В отличие от предыдущей возрастной группы, в раннем постэмбриональном миокарде установлена сильная обратная корреляция между значениями митотического индекса и стереологическими показателями тканевой организации развивающегося сердца. Указанные связи, а также данные морфологического анализа указывают на значительное изменение биологических свойств сердечных миоцитов в

направлении дальнейшей дифференцировки и специализации. Полученные данные согласуются с данными научной литературы о том, что в раннем постэмбриональном периоде развития человека указанные биологические процессы находятся на этапе интенсивного развития.

В отличие от кардиомиоцитов, умеренные величины показателей пролиферативной активности эндотелиальных клеток в миокарде 12-недельных плодов человека коррелировали в большей степени, чем в предыдущей возрастной группе. По нашему мнению, наблюдаемое явление связано с продолжающимся ростом капиллярной сети в миокарде ранних плодов и находится в соответствии с литературными данными о сохранении эндотелиальными клетками способности к активному митотическому делению.

На протяжении 14-16-й недель раннего плодного периода развития средние размеры кардиомиоцитов сердца человека не изменялись существенно по сравнению с поздним эмбриональным развитием; в этот период нарастание клеточного объема происходило за счет существенного их удлинения, что свидетельствует, вероятно, об активном становлении внутриклеточных и экстрацеллюлярных приспособлений, направленных на обеспечение функции координированного сокращения групп кардиомиоцитов.

На протяжении 14-16-й недель пренатального развития человека в миокарде кардинально менялся характер взаимоотношений между показателями пролиферативной активности эндотелиальных клеток и объемной плотностью капилляров: соответствующие коэффициенты линейной корреляции приобретали статистически значимые отрицательные значения, в то время как в эмбриональном периоде онтогенеза между указанными параметрами существовала достаточно высокая положительная корреляция. Описанная математическая характеристика, установленная на 14-16-й неделе развития, отражает тот факт, что в тканевых участках с высоким уровнем развития капиллярной сети митотические фигуры единичны или отсутствуют, что свидетельствует о достижении в этих участках оптимального соотношения между растущими сосудами и кардиомиоцитами. Напротив, в зонах с

незначительным развитием капиллярной сети митозы эндотелиальных клеток обнаруживались достаточно часто, что указывает на незавершенный характер количественных взаимоотношений

между капиллярами и сократительным аппаратом миокарда. Учитывая эти данные, мы вправе сделать заключение о продолжающейся дифференцировке ГМЦР сердца человека в конце раннего плодного периода развития, причем интенсивность процесса была выражена неравномерно в различных тканевых участках и зонах сердечной стенки.

На протяжении среднего плодного периода развития в миокарде человека наряду с удлинением кардиомиоцитов наблюдались выраженные сдвиги объемной плотности капилляров, которая существенно превышала значения соответствующего показателя в миокарде человека, определяемого на 14-й неделе плодного развития. Поддержание указанного взаимоотношения в растущем миокарде на протяжении 20-24-й недели пренатального онтогенеза обеспечивалось, очевидно, за счет пропорционального роста капилляров. В основе этого роста нам представляется целесообразным выделить два механизма: увеличение популяции эндотелиальных клеток путем митотического деления и существенное изменение формы эндотелиоцитов. В исследуемый период резко истончались и удлинялись периферические отростки эндотелиальных клеток в составе гемокапилляров, что приводило к увеличению просвета сосудов.

К концу 32-й недели пренатального развития стереологические параметры тканевой организации развивающегося миокарда человека достигали значений, характерных для 40-недельных плодов, в то время как размеры сердечных миоцитов продолжали закономерно нарастать. На протяжении 32-36-недель внутриутробного развития нарастала сила взаимосвязи между удельными объемами кардиомиоцитов, стромы, объемной плотностью капилляров, численной плотностью клеточных элементов сердечной стенки. На наш взгляд, указанные результаты исследования свидетельствуют о продолжающемся росте кардиомиоцитов на фоне

дефинитивной тканевой структуры миокарда. В пользу данного предположения свидетельствует также то обстоятельство, что в указанный период обнаружены многочисленные морфологические признаки окончательной дифференцировки органоспецифичного гемомикроциркуляторного русла - снижение пролиферативной активности эндотелиоцитов, стабилизация их размеров и формы, звеньеспецифичность ГМЦР и другие.

Для уточнения характера онтогенетических тканевых перестроек в составе сердечной стенки нами рассчитано миоцитарно-стромальное соотношение миокарда. Результаты расчетов представлены в таблице 19.

Таблица 19

Значения миоцитарно-стромального соотношения
в сердце человека в онтогенезе.

Стадия развития (нед)	Значение параметра	Изменение показателя по отношению к 6-недельным плодам, (%)
6	22,25	—
7	11,13	- 50,0
8	6,14	- 72,4
10	3,76	- 83,1
12	2,57	- 88,4
14	2,45	- 89,0
16	2,13	- 90,4
20	1,94	- 91,3
24	1,86	- 91,7
28	1,70	- 92,4
32	1,63	- 92,7
36	1,78	- 92,0
40	1,78	- 92,0

Как видно из таблицы, наиболее резкое снижение указанного соотношения наблюдалось в эмбриональном периоде развития человека: на 6-й неделе эмбриогенеза мышечный компонент сердечной стенки более чем 20-кратно преобладал над объемом соединительно-тканного компонента, но уже к 8-й неделе это преобладание снизилось до 6,14.

В раннем плодном периоде развития скорость снижения величины миоцитарно-стромального соотношения заметно снижалась, а в течение среднего плодного периода значения параметра стабилизировались на уровне 1,86-1,94. На протяжении позднего плодного периода развития вновь происходило снижение показателя миоцитарно-стромального соотношения (за счет активного развития соединительно-тканых элементов, в том числе микрососудов ГМЦР) с последующим варьированием величин, не имеющим статистической значимости. В целом, стабилизация уровня миоцитарно-стромального соотношения наблюдалась в сердце 36-недельных плодов.

Проведение корреляционного анализа параметров сердца плодов человека на 40-й неделе развития указало на существование исключительно сильных взаимосвязей между стереологическими показателями тканевой организации миокарда. Умеренные значения коэффициентов линейной корреляции обнаружены между значениями ядерно-цитоплазматического индекса кардиомиоцитов и численной плотности эндотелиоцитов, фибробластов. В то же время, значения пролиферативной активности кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток не коррелировали ни с одним из исследуемых параметров. По нашему мнению, эти данные свидетельствуют о существенной интеграции структурных характеристик зрелого миокарда и отражают общую закономерность, установленную для различных органов.

Таким образом, проведение морфолого-математического и сопоставительного анализа результатов исследования позволило сделать количественную оценку разнообразных структурно-функциональных сдвигов параметров развивающегося сердца человека, а также установить характер и степень их взаимодействия на различных этапах онтогенетического развития.

Использование анатомических срезов в клинике, их сопоставление со сканограммами, получаемыми при эхокардиографии плодов, расширяет возможность получения реальных данных, увеличивает информативность и объективность исследований. Перспективным является не только сопоставление линейных размеров сердца плодов, но и получение интегрированных, объемных показателей сердца плода и динамики его развития.

РЕЗЮМЕ

Актуальность изучения различных морфологических и функциональных проявлений становления структуры сердца в настоящее время трудно переоценить. На протяжении последних десятилетий в этом направлении достигнуты весьма значительные результаты. Вероятно, современная наука приблизилась к тому этапу, когда станет возможным объединение и переосмысление огромного фактического материала, характеризующего разнообразные стороны развития сердца.

Настоящее исследование является обобщением широкого диапазона морфологических, морфометрических, стереологических и эхокардиографических характеристик сердца человека на этапах раннего онтогенеза. В рамках осуществления системного подхода к изучаемой проблеме нами проведен морфолого-математический анализ полученных результатов, в ходе которого обнаружена существенная иерархически обусловленная взаимосвязь между разнообразными структурно-функциональными параметрами сердца в ходе индивидуального развития.

Использование принципов количественной морфологии позволило уточнить механизмы протекания процессов развития тканевой структуры миокарда и элементов системы микроциркуляции на различных этапах органогенеза сердца.

В теоретическом отношении результаты комплексного исследования органогенеза сердца человека имеют определенное научное значение для ряда проблем современной морфологии и кардиологии - общей теории морфогенеза, теории адаптации, патогенеза врожденных пороков сердца и других аномалий развития органа. Сопоставление структурных проявлений морфогенеза миокарда и его ГМЦР существенно обогащает наше представление о взаимосвязи и взаимообусловленности гистогенетических процессов на различных уровнях структурной организации развивающегося сердца.

В настоящее время в кардиологии большое внимание привлекают исследования с использованием ультразвукового сканирования (эхокардиографии), с помощью которого неинвазивным путем можно получать многие функционально значимые параметры сердца. В связи с этим изучение морфологических особенностей синтопии сердца и формы его полостей, их взаиморасположения, размеров и топографии различных отделов сердца представляет собой не только теоретический, но и вполне определенный практический интерес с точки зрения прикладной анатомии. Основной базой для оценки параметров и положения сердца, получаемых при клинических исследованиях, служат морфологические данные, которые являются наиболее точными и адекватно отражающими пространственную ориентацию как сердца в целом, так и его различных отделов.

Проведенный в исследовании анализ анатомических срезов и их сопоставление со сканограммами, получаемыми при эхокардиографии плодов, расширяет возможность получения реальных данных, увеличивает информативность и объективность исследований. Перспективным является не только сопоставление линейных размеров сердца плодов, но и получение интегрированных показателей сердца плода и динамики его развития.

Методологически обоснованный анализ представленных данных послужит дальнейшему продвижению по пути одного из приоритетных направлений современной биологии и медицины.

ВЫВОДЫ

Динамика изменения интегрирующих параметров сердца человека на этапах пренатального онтогенеза характеризуется периодами активизации скорости нарастания массы сердца и его линейных размеров (между 10-й и 12-й неделями раннего плодного периода; 16-й и 18-й неделями среднего плодного периода; 36-й и 40-й неделями позднего плодного периода) и периодами относительной стабилизации.

На этапах эмбрионального и раннего плодного периода преобладает тенденция опережающего роста сердца в длину над ростом в ширину. В среднем и позднем плодном периодах превалирует рост в ширину над ростом в длину.

Для сердец эмбрионов и плодов человека характерно поперечное положение сердца в грудной полости, а также больший (по сравнению с дефинитивным состоянием) объем, занимаемый в грудной полости, увеличение границ сердца влево. Линейные параметры сердца плодов при ультразвуковом исследовании в среднем на 8% меньше, чем при анатомическом.

Формообразование стенки сердца человека на этапах пренатального онтогенеза характеризуется гистогенетически закономерными процессами, направленными на компактизацию миокарда и функционально-топологическую адаптацию сосудистого русла. Резкое снижение пролиферативной активности кардиомиоцитов и нарастание процессов дифференцировки миокарда на тканевом уровне наблюдается в конце эмбрионального кардиогенеза и в раннем плодном периоде развития сердца.

В период с 6-й по 8-ю неделю эмбрионального кардиогенеза происходит активное развитие протокапилляров и образование примитивной стромы миокарда. Наиболее активные процессы формирования вторичного гемомикроциркуляторного русла и соединительнотканной стромы сердца наблюдаются в раннем плодном периоде и в начале позднего плодного периода развития человека.

Первые признаки звенья специфичности ГМЦР сердца человека имеют место на 12-й неделе пренатального онтогенеза. Наиболее выраженные процессы дифференцировки компонентов ГМЦР наблюдаются в среднем плодном периоде онтогенеза человека на фоне стабилизации общей тканевой организации миокарда.

Морфологические признаки дефинитивного уровня взаимоотношений между клеточными и тканевыми компонентами стенки сердца человека формируются на 36-й неделе пренатального онтогенеза человека.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Автандилов Г. Г. Морфометрия в патологии. - М.: Медицина, 1973.- 248с.
2. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию.- М.: Медицина, 1980.- 216 с.
3. Амиров Ф.Ф., Габченко А. К. Анатомия экстракардиального кровоснабжения сердца в пре- и постнатальном онтогенезе человека // Мед. журнал Узбекистана.- 1979.- N 12.- С. 34-37.
4. Амосов Н.М. Опыт протезирования клапанов сердца при приобретенных пороках // XXX Всесоюз. съезд хирургов: Тез. докл.- Минск: Наука и техника, 1981.- С. 97-98.
5. Амосов Н.М., Даценко Н.Я. Протезирование клапанов сердца после митральной комиссуротомии // Хирургия.- 1983.- N 12.- С. 5-8.
6. Андронеску А. Анатомия ребенка.- Бухарест: Меридиане, 1970.- 359 с.
7. Астахова А. Г. К возрастной анатомии сердца человека // Вопр. экспер. и клинич. медиц.- Красноярск, 1972.- Вып. 3.- С. 99-100.
8. Атрезия трехстворчатого клапана. Клиника, диагностика, хирургич. лечение / Бухарин В.А. и др. // Кардиология.- 1974.- Т. 14, N 5.- С. 57-64.
9. Атьков О.Ю. Использование эхокардиографического метода для исследования функции сердца// Клин.мед.- 1976.- N 8.- С. 21-25.
10. Атьков О.Ю., Ашмарин И.Ю. Применение эхокардиографии и ультразвукового сканирования сердца для исследования функции левого желудочка // Тер.арх.- 1977.- N6.-С.25-30.
11. Афанасьев Ю.И., Горячкина В. Л. Современные представления об ультраструктуре кардиомиоцитов млекопитающих // Арх. АГЭ. - 1977.- N 12.- С. 88-94.
12. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1980.- 312 с.

13. Беленков Ю.Н., Рыфф И.М. Сопоставление данных эхокардиографии и морфометрии сердца у здоровых лиц и больных с сердечной недостаточностью разного происхождения // Кардиология. - 1981.- N 3.- С. 84-87.
14. Белов Л.Н., Леонтьева Т.А., Коган М. Е. Количественная характеристика размножения мышечных клеток в течение постнатального кардиомиогенеза у мышей // Онтогенез.- 1977.- Т. 8, N 5.- С. 442-450.
15. Белоусов М.А., Титченко Л.И. Анализ ошибочных прогнозов массы плода по данным УЗ фетометрии // Акушерство и гинекология.- 1991.- N 5.- С. 19-21.
16. Беришвилли И.И., Фальковский Г.Э. Декстрапозиция аорты // Тер. арх. - М.: Медицина, 1981.- Вып. 9. - N 6. - С. 141-145.
17. Бобрик И.И., Черкасов В.Г. Микроциркуляторное русло некоторых органов иммунной системы человека в пренатальном периоде морфогенеза // Функциональная морфология лимфатических узлов и других органов иммунной системы. - М.: Б. и.- 1983.- С. 19-20.
18. Бобрик И.И., Минаков В.И. Атлас анатомии новорожденного.- К.: Здоровье, 1990.- 168 с.
19. Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов.- К.: Здоровье, 1991.- 208 С.
20. Болгов А. А. Топография полостей и сосочковых мышц примитивно к пункции сердца // Вопросы частной патолог, анатомии. - Барнаул, 1973.- С. 45-47.
21. Бондаренко Н.Д., Зиньковский М.Ф., Андриенко Т.В. Биологический протез легочного ствола и его структурные преобразования после имплантации // Клини, хирургия.- 1985.- N 10.- С. 76-79.
22. Бродский В.Я., Арефьева А.М., Цирекидзе Н.Н. Число и масса миоцитов сердца мышей // Цитология.- 1983.- Т. 25, N 3.- С. 266-271.
23. (Бродский) Brodsky W.Y., Tsirekidze N.N., Arefyeva A.M. Mitotic-cyclic and cycle-independen growth of cardiomyocytes // J. Mol. and Cell. Cardiol.- 1985.- V. 17, N 5.- P. 445-455.

24. Бродский В.Я., Карлсон Б.М., Арефьева А.М. Полиплоидизация сердечных миоцитов как запрограммированное событие онтогенеза // Онтогенез. - 1986.- Т. 17, N 2.- С. 138-145.
25. Бродский В.Я., Арефьева А.М., Делоне Г.В. Программы пролиферации кардиомиоцитов и гепатоцитов // Цитология. - 1991.- Т. 33, N 9.- С. 55-56.
26. Бунин А.Е., Федорова М.В. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение // Акушерство и гинекология, - 1988.- N 7.- С. 71-76.
27. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Чеканов В. С. Протезирование клапанов при врожденных пороках сердца // Грудная хирургия. - 1977.- N 1.- С. 3-10.
28. Бухарин В.А., Зыбин Е.М., Чеканов В. С. Гетеротрансплантация клапанов в хирургии врожденных пороков сердца // Грудная хирургия. - 1970.- N6.-0. 6-11.
29. Бухарин В.А., Подзолков В. П. Аномалии внутригрудного расположения сердца.- М.: Медицина, 1979.- 334 с.
30. Вакуленко И. П. Анатомия сердца человека в двухмерной эхографии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Харьков, 1996.- 46 с.
31. Валькер Ф.И. Развитие внутренних органов у человека после рождения. - М.: Медгиз, 1951.- С. 41-43.
32. Вариабельность диаметра капилляров сердца человека в онтогенезе / Стебельский С.Е., Маковецкий В.Д., Козлов В. А. и др. // Арх. анат. - 1985.- Т. 88, N 3.- С. 52-54.
33. Васильев В.А. Особенности изменений геометрии межжелудочковой перегородки сердец детей с аномалиями конотрункуса // Тез. докл. XI съезда анатомов, гистологов, эмбриологов.- Смоленск, 1992.- С. 41-42.
34. Васильев В.А. Особенности геометрических преобразований межжелудочковой перегородки обычно сформированных и прочно сформированных сердец детей на этапах постнатального онтогенеза // Актуальні питання морфології: Тез. доп. I Національного конгресу анатомів,

гістологів, ембріологів та топографоанатомів України 8-10 вересня 1994 р.- Івано-Франківськ, 1994.- 203 с.

35. Влияние пептидного морфогена гидры на структуру тканевых компонентов слоев миокарда крысы в ранние сроки развития гипертрофии сердца / Федосеев В.А., Казимирский А. Н., Ионина И. А. и др. // Бюлл. exper. биол. -1993.-№ 3.-С.307-309.

36. Возможность прогнозирования ЗВРП по однократному ультразвуковому исследованию / Федорова М.В. и др. // Акушерство и гинекология. - 1991.- N5.- 0. 15-19.

37. Возрастные особенности строения сосудистой системы сердца / Соколов В.В., Брежнев Ф.Ф., Литвинова Л.В. и др. // Тез. докл. 2-й Закавказск. конф. морфологов.- Баку.- 1978.- С. 257-258.

38. Волкова О.В., Юрьев Ю.П., Донская М.Ф. Ультраструктурные основы постнатального развития капилляров // Арх. анат.- 1975.- Т. 59. N9.-0. 17-25.

39. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. - М.: Медицина. 1976.- 416 с.

40. Габаин Л.И. Синусоиды - элементы кровеносного русла сердца человека // Арх. анат.- 1985.- Т. 88, N 3.- С. 34-61.

41. Габченко А.К. Основные системы кровоснабжения сердца человека и анастомозы с позиций развития // Всесоюз.на- уч. конф. по возрастной морфологии: Тез. докл.- Самарканд, 1972. - С. 42-47.

42. Габченко А.К. Кровоснабжение сердца на ранних этапах онтогенеза // Сб. научно-исследовательских работ ЦНИЛ медвузов Узбекистана.- Ташкент-Самарканд, 1973.- Т. 1.- С. 201-204.

43. Габченко А. К. Анатомо-гистологическое строение и развитие синусоидов сердца у человека // Актуальные вопросы кардиологии и нефрологии.- Ташкент, 1976.- С. 136-138.

44. Гавриш А.С. Пространственная организация микроциркуляторного русла и органно-тканевых элементов миокарда // Арх. анат. - 1984.- N 7.- С. 36-37.

45. Таланкин В.М. Особенности строения и функции предсердий и ушек сердца // Арх. патолог.- 1973.- N 7.- С. 16-21.
46. Таланкин Н. К., Каграманов И. И., Крымский Л.Д. Транспозиция магистральных сосудов и камер сердца. - М.: Медицина, 1970.- 160 с.
47. Гамдлишвили-Филатова А.В. Хирургическая анатомия сердечных ушек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Казань, 1970.- 24 с.
48. Гистохимический анализ паренхимы и стромы атрофирующегося миокарда при алиментарном голодании / Непомнящих Л. М., Колесникова Л. В., Туманов В. П. и др. // Бюлл. экспер. биол.- 1987.- N 6.- С. 754-760.
49. Гордиенко И.Ю. Ультразвуковая биометрия в динамике нормально развивающейся беременности // Ультразвуковая пренатальная диагностика.- Харьков, 1992.- Вып. 1.- С. 15-24.
50. Гусев С.А. Сканирующая электронная микроскопия инъекционных реплик микрососудов сердца // Кардиология.- 1981.- Т. 21, N 8.- 0. 100-103.
51. Давыденко О.А. Возрастные морфологические особенности капилляров сердца // Морфология.- Киев: Здоров'я, 1976.- Вып. 3.- С. 39-42.
52. Даниярова А. Н. Нормальные показатели веса сердца человека // Тр. Киргизского мед. ин-та. - 1977.- Т. 119.- С. 12-15.
53. Демидов В.Н. Размеры и объем сердца плода в различные сроки беременности // Кровообращение. - 1979.- N 5. - С. 59-61.
54. Джавахишвили Н.А. Комахидзе М. Э. Сосуды сердца. - М.: Наука, 1967.- 266 с.
55. Джандиери К.Н. Внутриклеточные структуры миокарда в процессе эмбрионального развития // Кардиология.- 1974.- N 1.- С. 48-
56. Дробышева Р.А. Дивергентная дифференцировка мышечных элементов миокарда у некоторых позвоночных: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - Куйбышев, 1975.- 42 с.
57. Дубинина Р. В. Формирование коронарного русла сердца у эмбрионов, ранних и поздних плодов человека // Всесоюз. науч. конф. по возрастной морфологии: Тез. докл.- Самарканд, 1972.- С. 56-57.

58. Елисеев О.М. Сердце и возраст // Тер. арх., 1978.- Т. 50, N 4.- С. 140-146.
59. Елкин Н.И. К анатомии полостей сердца // IX Междун. конгресс анатомов: Тез. докл.- Л., 1970.- С. 140.
60. Елкин Н.И. К хирургической анатомии стенки желудочков сердца человека // Арх. анат.- 1971.- N 9.- С. 49-56.
61. Жеденов В.Н. Развитие ушек сердца в онто- и филогенезе и их значение // Арх. АГЭ. - 1960. - Т. 38.- Вып. 6.- С. 3-11.
62. Жеденов В. Н. Легкие и сердце животных и человека. - М.: Изд-во АН СССР, 1961.- 261 с.
63. Жукова В. А. Микроциркуляция и паренхиматозно-стромальные взаимоотношения в сердце человека в пубертатном периоде // Морфологические и клинические аспекты микроциркуляции: Сб. науч. тр. НГМИ. - 1974.- Т. 75.- С. 18-20.
64. Жукова В. А. Морфология и пути микроциркуляции сердца детей в процессе возрастной адаптации и при врожденных его пороках: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Новосибирск, 1980. - 24 с.
65. Загоруйко Г. Е. Раннее постнатальное развитие стромы миокарда крыс // Арх. анат. - 1989.- N 11.- С. 5-8.
66. Закономерности становления ультраструктуры элементов системы микроциркуляции в ранние сроки эмбриогенеза человека / Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. и др. // Арх. анат.- 1986.- Т. 90, N6.-0. 9-18.
67. Замараева Е.В. Включение Н-тимидина интерстициальными клетками миокарда крысы при однократном введении метки // Бюлл. exper. биол. - 1989.- N 12.- С. 739-741.
68. Зарецкий в.в., Бобков В.В. Ольбинская Л.И. Клиническая эхокардиография. - М.: Медицина, 1979. - 274 с.
69. Зашихин А. Л. Эмбриональный гистогенез предсердно-желудочкового отдела проводящей системы сердца свиньи // Арх. АГЭ. - 1976. - N 12. - С. 43-49.

70. Зиньковский М.Ф. Дефект межжелудочковой перегородки с недостаточностью трикуспидального клапана // Грудная хирургия. - 1976.- N 1.- С. 22-26.
71. Изучение анатомии сердца живого человека с помощью эхокардиографии / Привес М.Г., Косоуров А.К., Карпов А. П. и др. // Арх. анатомии. - 1987.- Т. 92, N5.-0. 27-31.
72. Иркин И.В. Микроциркуляторное русло сердца в процессе возрастной адаптации и при некоторой сердечно-сосудистой патологии: Автореф. дис. д-ра мед. наук.- Но-восибирск, 1980.- 33 с.
73. Каминский Л.С. Обработка клинических и лабораторных данных.- Л.: Медгиз, 1959.- 196 с.
74. Караганов Я.Л., Гусев С.А., Миронов В.А. Современные методы электронной микроскопии в изучении микроциркуляции // Арх. анат. - 1980. - Т. 78, N6.-0. 90-100.
75. Караганов Я.Л., Миронов А.А., Миронов В.А. Сканирующая электронная микроскопия нативных препаратов сосудистого эндотелия // Арх. анат.- 1986.- Т. 90, N 1.- С. 93-105.
76. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену: Пер. с англ. - М.: Мир, 1983.- Т. 1.- 360 с.
77. Касым-Ходжаев И. Возрастные особенности проекции сердца и его отверстий на переднюю грудную стенку у новорожденных и детей до 7 лет // Арх. АГЭ. - 1983.- Т. 85, N 10.- С. 34-38.
78. Кирьякулов Г.С. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов // Научно-библиографический справочник отечественной литературы. - Донецк: Донецк, мед. ин-т, 1985.- Т. 1.- 196 с.
79. Клиника, диагностика и хирургическое лечение врожденного надклапанного стеноза аорты / Бухарин В.А., Подзолков В. П., Гетманский В.Н. и др. // Грудная хирургия.- 1983.- N 4.- С. 5-11.
80. Клиническая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей: В 2 т. / Под ред Н.М. Мухарлямова.- М.: Медицина, 1987.-Т. 1.- 328 с.

81. Кнорре А.Г. Гистогенез сердечной мышцы в нормальном индивидуальном развитии, при регенерации и трансплантации // Тр. ин-та экспер. морфол. АН ГССР.- 1961.- Т. 9.- С. 55-59.
82. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез.- Л.: Медицина, 1971.- 432 с.
83. Коваленко В.Н., Рудинская А.И. Оценка биомеханики и левого желудочка по данным эхокардиографии // Врачебное дело. - 1980.- N 11.- С. 63-65.
84. Коваленко В.Н., Козлов В.А. Модель для эхокардиографической оценки морфофункционального состояния левого предсердия // Кровообращение.- 1984.- Т. XVII, N 6.- С. 41-43.
85. Козлов В.А. Развитие системы микроциркуляции в постнатальном онтогенезе // Возрастные особенности физиологических систем детей и подростков: Тез. докл. III Всесоюз. конф. 17-19 дек. 1985 г. - М., 1985.- С.171-172.
86. Козлов В.А. Структурная организация предсердий в онтогенезе: Автореф. дис... д-ра мед. наук.- Днепропетровск, 1989.- 47 с.
87. (Козлов) Kozlov V.A., Shponka I.S., Tverdokchleb I.V. Types of mitochondria in human myocardium.' Heterogeneity and ontogeny // Abstr. of XIV Fédérât. Internat. Cong, of Anatomy. - Lisbon, 1994.- P. 281.
88. Козлов В.И. Закономерности перестройки системы микроциркуляции в онтогенезе // 10-й Всесоюз. съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: Тез. докл.- Винница, 1986.- С. 174.
89. Колесникова Л.В., Непомнящих Л.М. Количественная характеристика тканевой и ультраструктурной организации миокарда крысы // Арх. АГЭ. - 1978.- N 4.- С. 28-33.
90. Количественная анатомия клапанного аппарата обычно сформированных сердец у детей раннего неонатального периода / Г. С. Кирьякулов, В. А. Васильев, Л. С. Бугаева, И. П. Вакуленко // Актуальні питання морфогенезу: Тез. докл.- Чернівці, 1994.- С. 77-78.
91. Колосовский В.Н., Ермакова В. А. Гистогенез сердца и его нарушение при действии вредных факторов // Вести. АМН СССР. - 1966.- N 4.- С. 59-65.

92. Константинов Б. А. Достижения, проблемы, перспективы в лечении "клапанной болезни" сердца // Кардиология.- 1978.- N 9.- С. 8-15.
93. Константинов Б.А., Караматов А.Ш., Прелатов В.А. Результаты хирургического лечения митрально-трикуспидального порока // Хирургия. - 1982.- N 2. - С. 58-65.
94. Кочетов Н.Н. Развитие гистологического строения сердца у плодов и детей // Актуальные проблемы кардиологии детского возраста. - Ярославль, 1987.- С. 108-111.
95. Крымский Л.Д. Патологическая анатомия врожденных пороков сердца и осложнений после их хирургического лечения.- М.: Медгиз, 1963.- 442 с.
96. Крысько Т.Г. Линейные размеры сердца у школьников с разным уровнем двигательной активности // Возрас. особен. физиолог, систем детей и подростков.- М., 1977.- Т. 1.- С. 95-96.
97. Кузнецова Л. М. Анатомо-эхокардиографические сопоставления структур сердца // Врачебное дело.- К.: Здоровье, 1983.- N 2.- С. 57-60.
98. Кузнецова Л. М., Бобков В.В., Пугачев О.Н. Анатомоэхокардиографическое сопоставление структур сердца. Дополнительные диагностические сечения // Кардиология.- 1983.- Т. XXIII, N 6.- С. 99-102.
99. Кулик Я.П., Марущенко Г. Н. Клапанный аппарат сердца человека в норме и при патологии // Вопр. ревматизма.- 1982.- N1.- С. 11-14.
100. Кульчицкий К.И., Роменский О.Ю. Сравнительная анатомия и эволюция кровеносных сосудов сердца.- Киев:Здоровье, 1985.- 175 с.
101. Кульчицкий К.И., Соколов В.В., Марущенко Г.Н. Клапаны сердца. - К.: Здоровья, 1990. - 184 с.
102. Куприянов В.В. Пути микроциркуляции. Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1969.- 260 с.
103. Куприянов В.В. Морфологические особенности путей микроциркуляции и их становление в пре- и постнатальном онтогенезе // Морфологические основы микроциркуляции. Тр. 2 МОЛГМИ. - 1978.- Т. 65.- Вып. 4.- С. 3-16.

104. Куприянов В.В. Становление системы микроциркуляции в раннем онтогенезе // Вопросы морфометрического анализа и элементы моделирования процессов в системе микроциркуляции. - М., 1978. - С. 8-14.
105. Куприянов В.В. Современные представления об организации системы микроциркуляции // Современные представления о системе микроциркуляции. - М.: Медицина, 1982.- 84 с.
106. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. - М.: Медицина. - 1975.- 274 с.
107. К функциональной анатомии предсердно-желудочковых клапанов сердца человека и некоторых животных / Копейкин Н.Г., Белов Н.Н., Раменский И.А., Копейкин В.М. // Тез. VIII Всесоюз. съезда анатомов, гистологов, эмбриологов.- Ташкент: Медицина, 1974.- С. 201.
108. Лейтан Е.Б. Гистохимическая характеристика сосудов сердца человека в эмбриогенезе // Сб. науч. тр. НГМИ. - 1972.- Т. 65.- С. 97-101.
109. Лейтан Е.Б. Кровоснабжение сердца человека в эмбриогенезе // Морфологические и клинические аспекты микроциркуляции. Труды НГМИ.- 1974.- Т. 75.- С. 14-16.
110. Лейтан Е.Б., Непомнящих Л.М. Ультраструктурная стереологическая характеристика мышцы сердца человека в онтогенезе // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной общей патологии. - Новосибирск, 1979.- С. 56-64.
111. Леонтьева Т.А. Изменения соединительнотканной стромы миокарда при экспериментальных моделях гипертрофии сердца // Бюлл. экспер. биол.- 1973.- N 2.- С.102-106.
112. Летунов С.П., Первушин В. Ю. Сосуды сердца плодов и новорожденных человека // Арх. анатомии, гистологии, эмбриологии. - 1989.- Т. 96, N2.-0. 33-39.
113. Маковецкий В.Д., Коваленко В.Н., Тимошенко А.О. Количественный анализ структурной организации миокарда желудочков человека // Арх. анат.- 1979.- N 11.- С. 75-80.

114. Маковецкий В.Д., Козлов В. А., Мишалов В.Д. Органо- и тканеспецифические свойства микроциркуляторного русла сердца человека // Арх. анат.- 1984.- Т. 86, N 6. - С. 25-30.
115. Маковецкий В. Д., Козлов В.А., Коваленко В.Н. Морфометрические исследования формы различных отделов сердца // Тез. докл. II съезда анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов Украинской ССР. - Полтава, 1985.- С. 129.
116. Малиновский Н.Н., Константинов Б.А., Дземешкевич С.Л. Биологические протезы клапанов сердца.- М.: Медицина, 1988.- 254 с.
117. Малышев И.И. Ритмические изменения морфологических параметров волокнистых структур рубцовой соединительной ткани сердца крыс // Бюлл. exper. биол.- 1993.- N 2.- С. 213-214.
118. Марущенко Г.Н. Клапанный аппарат сердца человека в норме и при патологии // Вопр. ревматизма.- 1982.- N 1.- С. 11-15.
119. Механизмы неоваскулогенеза и его регуляция во взрослом организме / Гурина О. Ю., Куприянов В. В., Миронов А. А. и др. // Арх.анат. - 1985.- Т. 88, N 1.- С. 9-24.
120. Микроциркуляторное русло сердца человека / Маковецкий В.Д., Стебельский С.Е., Шишло В.К. и др. // Арх. анат. - 1986.- Т. 90, N3.-0. 45-49.
121. Микроциркуляторное русло сердца человека по данным сканирующей электронной микроскопии / Маковецкий В.Д., Миронов А.А., Миронов В.А., и др. // Кровообращение.- 1987.- Т. 20, N1.-с. 3-6.
122. Михайлов С. С. Сердце // Хирургическая анатомия груди. - Л.: Медгиз, 1955.- С. 317-394.
123. Михайлов С. С. Клиническая анатомия сердца. М.: Медицина, 1987.- 288 с.
124. Мишалов В.Д. Морфофункциональная характеристика стенки желудочков сердца человека и их гемомикроциркуляторного русла в онтогенезе: Дис. канд... мед. наук.-Днепропетровск, 1986.- 194 с.

125. Морфогенез ангиоархитектоники сердца и становление сосудисто-мышечных отношений миокарда / Стебельский С.Е., Коваленко В. Н., Маковецкий В.Д. и др. // Морфология.- 1979.- №6.-0. 77-80.
126. Морфогеометрические особенности стенок и камер сердца при его врожденных аномалиях / Кирьякулов Г.С., Васильев В.А., Рябцева Т.В. и др. // Актуальные вопросы морфологии: Тез. докл. III съезда анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов Украинской ССР. - Черновцы, 1990.- С. 132-133.
127. Морфологические аспекты дифференцировки эндотелиоцитов внутриорганных кровеносных сосудов функционально различных органов человека в пренатальном периоде морфогенеза / Шевченко Е. А., Парахин А. И., Бобрик И. И. и др. // Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих: Тр. Крым. мед. ин-та. - 1983.- Т. 101.- С.221-222.
128. Морфология развивающегося сердца (структура, ультраструктура, метаболизм) / В. А. Козлов, И. В. Твердохлеб, И. С. Шпонька, В.Д. Мишалов. - Днепропетровск, 1995. — 220 с.
129. Морфометрия сердца в норме / Г.С. Кирьякулов, Н.И. Яблучанский, В. Е. Шляховер и др. - Киев: Выща школа, 1990.- 151 с.
130. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. - М.: Медицина, 1981.- 152 с.
131. Надь Д. Хирургическая анатомия // Грудная клетка.- Будапешт, 1962. - С. 72-76.
132. Назаренко Л.Г. Ультразвуковое исследование внутриутробной задержки развития плода // Ультразвуковая пренатальная диагностика. - Харьков, 1992.- Вып. 1.- С. 23-35.
133. Непомнящих Л.М. Патологическая анатомия и ультраструктура сердца. - Новосибирск: Наука, 1981.- 323 с.
134. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Непомнящих Г.И. Количественный тканевой и ультраструктурный анализ миокарда при старении // Бюлл. Сиб. отд. АМН СССР.- 1986.- N 1.- С. 53-63.

135. Непомнящих Л.М., Колесникова Л. В., Непомнящих Г.И. Морфология атрофии сердца.- Новосибирск: Наука, 1989.- 307 с.
136. Новиков И.И. Нервы и сосуды сердца.- Минск: Наука и техника, 1975.- 152 с.
137. Огнев Б.В., Фраучи В.Х. Топографическая и клиническая анатомия. - М.: Медицина, 1960.- С. 84-91.
138. Опыт комплексной оценки состояния плода во время беременности / Демидов В.Н., Логвиненко В.А., Бычков П.А. и др. // Акушерство и гинекология.- 1991.- N 8.- С. 6-7.
139. Основы морфологии и физиологии организма детей и подростков / Под ред. акад. АПН СССР А.А. Маркосяна.- М.: Медицина, 1969. - 575 с.
140. Особенности строения клапанного аппарата сердца детей с врожденными дефектами межпредсердной перегородки / В. А. Васильев, Г. С. Кирьякулов, Л. В. Васильева и др. // Актуальные вопросы морфогенеза сердца. - Днепропетровск, 1996.- С. 34-38.
141. Павлов Г. Г. Хондронидная ткань в развитии стромальных компонентов сердца // Арх. анат. - 1990.- N 9.- С. 55-61.
142. Павлов Г.Г. Стромальные компоненты сердца: развитие, структурные и функциональные особенности // Онтогенез. - 1991.- N6.-0. 575-590.
143. Паренхиматозно-стромальные взаимодействия в мышце сердца при старении / Непомнящих Г. И., Лушников Е.Л., Туманов В.П. // Бюлл. экспер. биол. - 1983.- N6.-0. 119-122.
144. Пеклун И. В., Кирьякулов Г. С., Шира А. И. Анатомические особенности основания сердца с единственным желудочком // Арх. анатомии, гистологии, эмбриологии.- 1985.- Т. 89, N 8.- 0. 49-56.
145. Петровский Б.В., Соловьев Г.М., Шумаков В. И. Протезирование клапанов сердца. - М.: Медицина, 1966.- 230 с.
146. Плохинский Н.А. Биометрия. - М.: Наука, 1970.- 368 с.
147. Практическая эхокардиография / Мухарлямов Н.М., Хайне Х., Адриан Б. и др. - М.: Изд. СЭВ. - 1982. - 303 с.

148. Привес М.Г., Косоуров А.К., Карпов А.П. Значение ультразвуковой эхолокации для изучения анатомии живого человека // Арх. анатомии. - 1984.- Т. 87.- Вып. 10.- С. 87-90.
149. Прикладная анатомия сердца / Под ред. В. А. Козлова.- Днепропетровск, 1996.- 173 с.
150. Пузик В.И. Харьков А.А. Возраст но-сосудистой системы человека.- М.: Медицина, 1948.-222 с.
151. Развитие гемомикроциркуляторного русла половых желез человека в пренатальном периоде онтогенеза / Бобрик И. И., Шевченко Е. А., Парахин А. И. и др. // Арх. анат.- 1984.- Т. 87, N 10.- С. 78-82.
152. Роменский О.Ю. О развитии кровеносных сосудов сердца человека //Тр. IX возр. науч. конф.- М., 1969.- С. 380.
153. (Румянцев) Rumyantsev P.P. A morphological and autoradiographical study of the peculiarities of differentiation rate. DNA synthesis and nuclear division in the embryonal and postnatal histogenesis of cardiac muscle of white rats // Fol. Histrochem. Cytochem.- 1963.- V. 1.- P. 463-471.
154. Румянцев П.П. Электронномикроскопический анализ "дедифференцировки" и митотического деления миоцитов предсердия при массивном инфаркте миокарда левого желудочка // Арх. АГЭ. - 1972.- N 6.- С. 115-121.
155. Румянцев П.П. Мофрология миоцитов сердца в различные периоды нормального и "реактивного" митотического цикла по данным электронной микроскопии и субмикроскопической аворадиографии // Арх. АГЭ. - 1973.- N 7.- С. 15-21.
156. (Румянцев) Rumyantsev P. P. Myofibrillogenesis and its interrelationships with cell proliferation and regeneration of skeletal, cardiac and smooth muscle // Acta Histochem. - 1976.- Bd. 17.- S. 215-218.
157. Румянцев П.П. Процессы пролиферации и дифференцировки в гистогенезе миокарда и при его экспериментальных изменениях: Автореф. дис. д-ра мед. наук.- Л., 1978.-44 с.

158. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации.- Л.: Наука, 1982.- 288 с.
159. Румянцев П.П., Соколовская И.Л. Синтез ДНК и кинетика пролиферации ядер в ходе дифференцировки мышцы сердца // Исследование клеточных циклов и метаболизма нуклеиновых кислот при дифференцировке клеток.- Л., 1964.- С. 71-82.
160. Савицкая Е.В. Хирургическая анатомия межпредсердной перегородки // Вести, хирургии им. И. И. Грекова. - 1958.- N 7.- С. 80-85.
161. Савчук И.Ю. Хирургическая анатомия левого ушка сердца // Тр. Алма-Атинского мед. ин-та. - 1967.- Т. 24.- С. 168-173.
162. Самотейкин М. А., Иркин И. В., Баланчук О. В. Микроциркуляция и паренхиматозно-стромальные взаимоотношения в левом желудочке крысы и сердца человека в процессе возрастной адаптации // Компенсаторно-приспособительные процессы в патологии.- Новосибирск, 1972.- С. 108-109.
163. Самотейкин М. А., Иркин И.В., Баланчук О.В. Микроциркуляция и паренхиматозно-стромальные взаимоотношения сердца здорового человека // Морфологические и клинические аспекты микроциркуляции:Сб. науч. тр. НГМИ.- 1974.- Т. 75.- С. 20-26.
164. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. - М.: Медицина, 1981.- 312 с.
165. Синев А.Ф., Крымский Л. Д. Хирургическая анатомия проводящей системы сердца. - М.: Медицина, 1985,- 272 с.
166. Сканирующая электронная микроскопия коррозионных препаратов / Караганов Я. Л., Миронов А. А., Миронов В. А. и др. // Арх. анат. - 1981.- Т. 81, N 8. - С. 5-21.
167. Современные аспекты сердечно-сосудистой хирургии / Люде М. Н., Чеканов В. С., Милаева М. А. и др. // Медицина и здравоохранение. Сер. Хирургия. - М., 1986.- Вып. 1.- 48 с.
168. Соколов В. В., Брежнев Ф.Ф. Ангиоархитектоника стенок предсердий и ушек сердца человека // Арх. анат.- 1986.- Т. 90, N 1.- С. 43-52.

169. Сосудистый эндотелий/Под ред. В.В.Куприянова, И.И.Бобрика, Я. Л. Караганова. - К.: Здоровье, 1986.- 248 с.
170. Станек И. Эмбриология человека.- Братислава: Веда, 1977.- С. 417.
171. Стебельський С.С., Кульчицький К.І., Козлов В.О., Маковецький В.Д., Мішалов В.Д. Шляхи кровопостачання серця.- Дніпропетровськ, 1993.- 39 с.
172. Стебельский С.Е., Козлов В.А., Мишалов В.Д. Адаптация микроциркуляторного русла при патологии // Тез. докл. науч. -практ. конф.- 1982.- С. 152-153.
173. Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 1985.- 656 с.
174. Топоров Г.Н. Хирургическая анатомия задней стенки перикарда. - М.: Медгиз, 1960.- С. 76-83.
175. Фальковский Г. Э., Беришвили И.И. Морфометрические исследования нормального сердца новорожденного // Арх. АГЭ. - 1982.- Вып. 83.- N 10.- С. 79-86.
176. Фальковский Г.Э., Беришвили И.И., Синев А.Ф. Методика морфометрического исследования сердца // Кровообращение. - 1983.- N 3. - С. 3-9.
177. Федосеев В.А., Лошакина Е.Б., Ионина И.А. Морфологические показатели различных слоев миокарда крыс в ранние сроки становления гипертрофии миокарда // Бюлл. экс- пер. биол. - 1992.- N 2. - С. 210-211.
178. Формирование первичных кровеносных микрососудов на ранних этапах пренатального онтогенеза человека / Бобрик И. И., Морин М. В., Шевченко Е.А. и др. // Арх. анат.- 1975.- Т. 89, N 12.- С. 32-37.
179. Францев В.И., Харин В.Ю. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов // Руководство по торакальной хирургии у детей под ред. Ю. Ф. Исакова. - М.: Медицина, 1978.- С. 364-509.
180. Хлопонин П.А. Светооптический и электронномикроскопический анализ дифференцировки желудочков и предсердий сердца в онтогенезе птиц // Арх. АГЭ. - 1976.- Т. 7, N 12.- С. 49-56.

181. Цирекидзе Н.Н. Изменения миоцитов в процессе роста сердечной мышцы // Материалы 2-й Всесоюзн. конф. молодых ученых и специалистов по современным проблемам регенерации. - Йошкар-Ола, 1982.- С. 277-278.
182. Червова И. А., Писцева Т.В., Замараева Е.В. Соединительнотканый компонент миокарда в аварийной стадии компенсаторной гиперфункции сердца // Бюлл. exper. биол. - 1980.- №3.-0. 356-357.
183. Черкасов В. Г. Ультраструктура развивающихся кровеносных капилляров тимуса плодов человека // Педіатрія, акушерство і гінекологія. - 1979.- № 4.- С. 30-31.
184. Чермак И., Каржукова И. Изменение объема сердца и его отношения к основным соматометрическим показателям и телосложению в течении роста и созревания // Долговременное исследование здоровых мальчиков от 12 до 18 лет. - Чехословацкое мед. обозр.- 1975,- Т. 21, № 3. С. 160-174.
185. Чигогидзе Н.А., Ваулина Т.Н., Кирокосян С.В. Возрастные нормы объемных показателей камер сердца // Арх. па- тол. - 1981.- № 9.- С. 69-71.
186. Шалимов А.А., Дрюк Н.Ф. Хирургия аорты и магистральных артерий.- К.: Здоровья, 1979.- С. 384.
187. Шаров В.Г., Иргашев Ш.Б. Ультраструктура сердца. - Ташкент: Медицина, 1988.- 207 с.
188. Шахламов В. А. Ультраструктура артериального и венозного отделов кровеносных капилляров // Арх.анат. - 1967.- № 1.- С. 24-28.
189. Шевченко Н.А. Эмбриональный гистогенез эндотелия // Арх. анат. - 1981.- Т. 81, № 2. - С. 5-18.
190. Шевченко Е.А., Парахин А. И. Развитие гемомикроциркуляторного русла половых желез человека в пренатальном периоде морфогенеза и у новорожденных // Педіатрія акушерство і гінекологія.- 1981.- № 5.- С. 13-14.
191. Шевченко Е.А., Парахин А.И. Становление звеньеспецифичной организации эндотелиоцитов гемомикроциркуляторно- го русла в пренатальном периоде морфогенеза человека по данным морфометрии //

- Количественные методы в изучении морфогенеза и регенерации.- Иваново:Б.и., 1984.- С. 163-168.
192. Шелия Л. Г. Онтогенетические и сравнительно-анатомические аспекты кровоснабжения сердца позвоночных:Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Тбилиси, 1989.- 24 с.
193. Шерманов С. В., Николаев Т.Н. Редкие врожденные клапанные пороки сердца // Арх. патологии. - 1977.- Т. 39, N 5.- С. 67-69.
194. Шипуло М. Г. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. - М.: Высшая школа, 1995.- Т. 1.- 240 с.
195. Шляховер В.Е., Яблучанский Н.И., Шевченко В.И. Количественная характеристика структурной организации миокарда собаки // Кровообращение.- 1983.- N 2.- С.3-6.
196. Шперлинг И.Д., Аракелян Л. А. Число и размеры желудочковых кардиомиоцитов человека и количество ядер в них // Цитология.- 1989.- Т. 31, N 4.- 0. 426-430.
197. Яковенко Е.А. Изучение региональных номограмм плода для диагностики внутриутробной задержки роста // Ультразвуковая пренатальная диагностика.- Харьков, 1994.- N4-5.- С. 29-38.
198. Ямщиков Н.В. Гибель кардиомиоцитов и разрушение их структур в эмбриональном гистогенезе // Арх. АГЭ. - 1985.- Т. 88, N 3.- 0. 79-84.
199. Яровая И.М. Возрастные и органые особенности структуры стенок вен человека:Автореф. дис. ... д-ра мед. на ук.- М., 1972.- 24 с.
200. Яценко Т.Б., Лейтан Е.Б. Эмбриогенез кровеносных сосудов сердца человека // Всесоюз. науч. конф. по возрастной морфологии: Тез.докл. Самарканд, 1972.-С.174-175
201. Adler C.P., Schroff S. Quantitative histochemische Untersuchungen ud Zellzahl an normalen, hypertrophier- ten udn insuffizienten Herzen // Verh. Dtsch. Jcs. Pathol. - Stuttgart, New York, 1983. - S. 753.

202. Anderson B.G., Anderson W. D. Microvasculature of the canine heart demonstrated by scanning electron microscopy // Amer. J. Anat.- 1980.- V. 158.- P. 217-227.
203. Anversa P., Vitali-Mazza L., Loud A. V. Morphometric and autoradiographic studi of developing ventricular and atrial myocardium on fetal rats // Lab. Invest.- 1975.- V. 33.- P. 696-706.
204. Asai Vasufumi, Abe Tomio, Konatsu Sakuzo. Central palliation for the tetralogy of Fallot // Sapporo Med. J.- 1985.- V. 5, N 6.- P. 583-589.
205. Ausprunk D.H., Knighton D.R., Folkmann J. Differentiation of vascular endotelium in the chick chorioalan- tois:a structure and autographic study // Dev. Bi-ol.- 1974.- V. 38.- P. 237-247.
206. Bar T., Wolff J.R. Development and adult variations of the wall of brain capillaries in the neocortex of the rat and cat // Cervos-Navarra e.a. The cerebral ves-sel wall. - N. Y.: Raven Press, 1976. - P. 1-6.
207. Bar T., Guldner F.N., Wolff J.R. "Seamless" endotelial cells of blood capillaries // Cell Tiss. Res.- 1984.- V. 235, N 1.-P. 99-106.
208. BarbieriN.J. Hipertrofia uo hiperplasia das fibras musculares cardiacas // Rev. Brasil, med.- 1974.- V. 31, N 7.- P. 449-458.
209. Bartelings M.M., Gittenberger-de-Groot A.S. The outflow tract of the heart-embryologic and morphologic correlations // Int. J. Cardiol.- 1989.- V. 22, N 3.- P. 289-300.
210. Blatt H.J. Uber die Entwicklung der Coronararterion boi der Ratte. Licht und electronomikroskopische Untersuchungen // Z. Anat. Entvickl.- Gesch. - 1973.- V. 142, N 1.- P. 53-64.
211. Bugaisky L., Zak R. Cellular growth of cardiac muscle after birth // Tex. Repts Bid. and Med.- 1979.- V. 39.- P. 123-138.
212. Cardiac dimensions determined by cross-sectional echocardiography in the normal human fetus from 18 weeks to term / Tan J., Silverman N.H., Hoffman J.I. et al. // Amer. J. of Cardiology. - 1992.- V. 70, N 18.- P. 1459-1467.

213. Caulifield J.B., Tao S. B., Nachtigal M. Ventricular matrix and alterations // *Adv. myocardiol.*- 1985.- V. 5.- P. 257-269.
214. Challice C.E., Viragh S. The phylogenetic and ontogenetic development of the mammalian heart: some theoretical considerations // *Acta biochim.biophys. Acad, sei. hung.* - 1974.- V. 9.- P. 131-140.
215. Construction of Right Ventricular Outflow in Pulmonary Atresia and ventricular Septal defect with poorly developed. Pulmonary Arteries - as a palliative Operation / Ogawa K., Hisano K., Shida T., Coto T. // *J. Jan. Ass. thorac. Surg.* - 1981.- V. 29, N 1.- P. 102-107.
216. Conte G., Pellegrini A. On the development of the coronary arteries in human embryos, stages 14-19 // *Anat. Embriol.* - 1984.- V. 169, N 2. - P. 209-218.
217. Datta A., Mukherjee M., Ghosh S. Morphology and morphometry of the mitral valve in normal human heart // *Indian Heart J.*- 1984.- V. 36, N 6. - P. 384-390.
218. De Haan R.L. Regional organization of prepacemaker cell in the cardiac primordia of the early chick embryo // *J. Embriology Exper. Morphol.*- 1963.- V. 11.- P. 63-76.
219. Dolber P.C., Spach M.S. Thin collagen septa in cardiac muscle // *Anat. Rec.* - 1987.- V. 218, N 1.- P. 45-55.
220. Dolkart L.A., Reimers F.T. Transvaginal fetal echocardiography in early pregnancy: normative data // *Amer. J. of Obstetrics and Gynecology.*- 1991.- V. 165, N 3.- P. 688-691.
221. Domenech-Mateu J. M. Development and arterial supply of the supraventricular crest during the human embryonic and fetal periods // *Acta anat.*- 1988.- V. 132, N 2.- P. 143-149.
222. Dusek J., Ostadal B., Duskova M. Postnatal persistence of spongy myocardium with embryonic blood supply // *Arch. Pathol.* - 1975.- V. 99.- P. 312-317.
223. Feigenbaum H. Echocardiography. - Philadelphia, 1981.-580 p.
224. Fetal echocardiography / Hess L.W., Hess D.B., Melaul J.F. et al. // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.*- 1990.- V. 17, N 1.- P. 41-79.

225. Figueira R. R., Prates J.C., Hayashi H. Development of the pars membranacea septi interventricularis of the human heart // Arch. Ital. Anat. Embryol.- 1991.- V. 96, N 4.- P. 303-307.
226. Forbes M.S., Sperelakis N. Ultrastructure of mammalian cardiac muscle // Physiology and Pathophysiology of the Heart / Ed. N. Sperelakis. - Boston: Martinus Nijhoff Publishing, 1984.- P. 3-42.
227. Form D.M., Pratt B.M., Madri J.A. Endothelial cell proliferation during angiogenesis // Vitro modulation by membrane components. - 1986.- V. 55, N 5. - P. 521-530.
228. Gross W.O., Muller C. A mechanical momentum in ultrastructural development of the heart // Cell Tissue Res. - 1977.- V. 178.- P. 483-494.
229. Growth dynamics of the heart from perinatal period to childhood / Ishii A., Tatsunami S., Satoh G. et al. // J. of Perinatal Medicine.- 1990.- V. 18, N 6.- P. 459-463.
230. Haba G., Kamani H., Teide D. Miogenesis of avian striated muscle in vitro. Role of collagen in miofiber formation // Proc. Nat. Acad. Sci.- 1975.- V. 23, P. 265-268.
231. Hirakow R. Development of the cardiac blood vessels in stages human embryos // Acta anat.- 1983.- V. 115, N 2.- P. 220-230.
232. Histochemistry of the myocardium and its vasculature in the normal rat / Cannon M. S., Wagner J.W., Gerald J. B. et al. // Acta anat. - 1980.- V. 106.- P. 434-442.
233. Hort V. Quantitative histologische Untersuchungen an waschenden Herzen // Virch. Arch. f. Path. Anat. and Physiol.- 1953.- Bd. 323, N 2. - S. 223-242.
234. Humphrey Ch.D., Pittman F.E. A simple methylene blue-azure 2 - basic fuchsin stain for epoxy-embedded tissue sections // Stain Technol.- 1974.- V. 49.- P. 9-14.
235. Hurle J.M., Lafarga M., Ojeda J. L. Cytological and cytochemical studies of the necrotic area of the bulbus of the chick embryo heart: phagocytosis by developing myocardial cells // J. Embryol. Exp. Morphol. - 1977.- V. 41, N 10. - P. 161-173.

236. Hurle J.M., Ojeda J.L. Cell death during the development of the truncus and conus of the chick embryo heart // J. Anat.- 1979.- V. 129, N 2. - P. 427-439.
237. Hurle J.M., Garcia-Martinez V., Ros M. A. Immunofluorescent localization of tenascin during the morphogenesis of the outflow tract of the chick embryo heart // Anat. Embryo 1. - 1990.- V. 181, N 2. - P. 149-155.
238. In utero sonographyc appearance of the atrial septum primum and septum secundum / Cachalya P., Bowie J.D. , Adams D.B. et al. // J. of Ultrasound in Medicine.- 1991.- V. 10, N 8.- P. 423 426.
239. Izumi T., Yamazoe M., Shibata D. Three dimentional characteristics of the intramyocardial microvasculature of hypertrophied human hearts // J. Mol. and Cell Cardiol.- 1984.- Suppl. 16, N 5. - P. 449-457.
240. Jeter J.R., Cameron I.L. Cell proliferation patterns during cytodifferentiation in embryonic chick tissues: Liver, heart and erythrocytes // J. Embriol. Ex-per. Morphol.- 1971.- V. 185.- P. 147-158.
241. Kadar A., Gardnar D., Bush B. Glycosaminoglycans in developed chick aorta revolved by ruthenium red: an electronmicroscope study // J. Pathol.- 1972.-V. 108.- P. 275-280.
242. Ketley J., Orkin R., Martin G. Collagen in developing chick muscle in vivo and in vitro // Exp. Cell Res.- 1976.- V. 99, N 9.- P. 261-268.
243. Kundmueller M., Hutchins G.M. The right outflow tract sulcus in embryonic human heart // Amer. J. Cardio- vasc. Pathol.- 1990.- V. 3, N 4.- P. 291-299.
244. Lemanski L. F. Heart development in the Mexican salamander, *Ambistoma mexicanum*. 2. Ultrastructure // Amer. J. Anat.- 1973.- V. 136.- P. 487-525.
245. Licata R.H. Coronary circulation: embriology // Abramson, Blood vessels and lymphatics.- N.Y.: Acad. Press, 1962.- P. 258-261.
246. Lichnovsky V. Ultrastructural differentiation of the ventricular wall myoblasts of the human embryonic heart // Folia morphol.- 1984.- V. 32, N 2. - P. 134-140.
247. Lichnovsky V., Obrucnic M., Jirik P. Ultrastructure of the atrium of the Human embrionic and foetal heart // Folia morphol. - 1976.- V. 24.- P. 225-230.

248. Lichnovsky V., Obrucnic M., Kraus J. A quantitative morphometric study of capillary length and ventricular volume and surface area in the human embryonic and foetal heart // *Folia morphol.*- 1978.- V. 26, N 2.- P. 187-193.
249. Lim S.-S., Woodroffe M.N., Lemanski L. F. An analysis of contractile proteins in developing chick heart by SDS polyacrylamide gel electrophoresis and electron microscopy // *J. Embryol. Exp. Morphol.*- 1983.- V. 77.- P. 1-14.
250. Linzbach A.J. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy // *Am. J. Cardiol.*- 1960.- V. 5, N 3. - P. 370-382.
251. Manasek F.J. Myocardial cell death in the embryonic chick ventricle // *J. Embriol. Exper. Morphol.* 1969.- V. 22.- P. 333-348.
252. Manasek F.J. Sulfated extracellularmatrix production in the embryonic and adjacent tissues // *J. Exper. Zo- ol.*- 1970.- V. 174.- P. 415-439.
253. Manasek F.J.The ultrastructure of embryonic myocardial blood vessels // *Develop. Biol.* - 1971.- V. 26, N 1.- P. 42-54.
254. Mandarim-de-Lacerda C.A. Desenvolvimento cardiaco humano: aumento volumetrico total do coracao, do myocardio ventricular dos coxins endocardicus periodo emb- ryonario // *Arq. Brasil. Cardiol.* - 1990.- V. 55, N 11.- P. 273-277.
255. Mandarim-de-Lacerda C.A. Growth allometry of the myocardium in human embryos (from stages 15 to 23) // *Acta anat.*- 1991.- V. 141, N 3. - P. 251-256.
256. Mandarim-de-Lacerda C.A., Boasquevisque E.M. Sonographic quantitative analysis of the heart in the third trimester of gestation // *Surg. and Radiol. Anatomy.*- 1993.- V. 15, N 2.- P. 139-143.
257. Mareki B. The formation of heart - proportion in fetal ontogenesis // *Zeitschr. Morphol. Anthropol.*- 1992.- V. 79, N 11.- P. 197-202.
258. Martin H., Meyer R. Morphometrische Untersuchunge der Rattenherzmuskulatur der fruhen postnatalen Période // *Z. Mikrosk.-anat. Forsch.*- 1980.- V. 94, N 3.- P. 460- 466.
259. Mattfeldt T., Mall G. Growth of capillaries and myocardial cells in the normal rat heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1987.- V. 19.- P. 1237-1246.

260. McBride R.E., Moore G.W., Hutchins G.M. Development of the out flow tract and closure of the interventricular septum in the normal human heart // *Am. J. Anat.*- 1981.- V. 160, N 3.- P. 309-331.
261. Merlen J.F. La neogenese vasculaire // *Arteries et veines.*- 1983.- V. 2, N 3.- P. 191-196.
262. Morales Hevia M., Sanchez-Montesinos I. La transicion del embryon al feto el periodo de metamorphosis // *An. desarr.*- 1982.- V. 26, N 60.- P. 273-280.
263. Morphogenesis of human cardiac outflow / Thompson R.P., Sumida H., Abercrombie et al. // *Anat. Rec.* - 1985.- V. 213, N 4.- P. 578-586.
264. Nakamura A., Manasek F.J. An experimental study of the relation of cardiac jelly to the shape of the early chick embryonic heart // *J. Embryol. Exp. Morphol.*- 1981.- V. 65, N 10.- P. 235-256.
265. Omoto R., Kobayashi M. Atlas of essential ultrasound imaging Tokyo.- Igaku Shoin, 1981.- 329 p.
266. Optimal resources for ultrasonic examination of the heart. Echocardiography study group / Popp R.L., Fortuin N.J., Jonson M. J. et al. // *Circulation.*- 1982.- N 65.- P. 423.
267. Ostadal B., Schiebler T.H. Uber die terminale Strombahn in Fischherzen // *Z. Anat. Entwicklungsgesch.*- 1971.- Bd. 133.- S. 288-304.
268. Page E., Earley J., Power B. Normal growth of ultrastructures in rat left ventricular myocardial cells // *Circulat. Res.*- 1976.- V. 34-35.- Sup.2.- P. 1112-1116.
269. Paladini D., Chita S.K., Allan L.D. Prenatal measurement of cardiothoracic ratio in evaluation of heart disease // *Arch. of Disease in Childhood.*- 1990.- V. 165, N 1.- P. 20-23.
270. Patten B.M. The development of the heart // *Pathology of the Heart.* - Springfield: Thomas, 1960. - P. 24-92.
271. Pearson M.L., Epstein H.F. Regulatory mechanism in the muscle development: a perspective // *Muscle development: molecular and cellular control.*- N.Y., 1982.-P. 559-568.

272. Pexieder T. Cell death in the morphogenesis and teratogenesis of the heart // Adv. Anat., Embryol. Cell. Biol. - 1975.- V. 51.- P. 100.
273. Quantitative assessment of right and left ventricular growth in the human fetal heart: a pathoanatomic study / St. John Sutton Martin G., Raichlen J., Reichel N., Huff Dale S. // Circulation. - 1984.- V. 70, N 6.- P. 935-941.
274. Reddi A. Collagen and cell differentiation // Biochemistry of collagen. - N.Y., 1976.- P. 449-478.
275. Resell B. A., Papp J.G. Gewichtszunahme und Veränderung des Herzgewicht / Körpergewichts-Quotienten des embryonalen Herzens in der Frühschwangerschaft // Zb. I. Gynecol.- 1984.- Bd. 106, N 4.- S. 254-260.
276. Robb J.S. Comparative Basic Cardiology. - N.Y.-L.: Grune and Stratton, 1965.- 602 p.
277. Robert L., Robert B. Structural glycoproteins of connective tissue: their role in morphogenetic and immunopathology // Connective tissue, biochemistry and pathophysiology.- Berlin, 1974.- P. 240-256.
278. Robinson T.F., Cohen-Gould L., Factor S.M. Skeletal framework of mammalian heart muscle. Arrangement of interand pericellular connective tissue structures // Lab. Invest. - 1983.- V. 49, N 4.- P. 482-498.
279. (Romeis) Ромейс Б. Микроскопическая техника: Пер. с нем. - М.: Из-во иностр. литературы, 1953.- 718 с.
280. Rychter Z., Rychterova V. Embryonalni vyvoj komorove casti srdee // Cs. fysiolog.- 1983.- V. 32, N 3.- P. 237-240.
281. Sanchez-Montesinos I. Anatomia evolutiva del periodo fetal humano // An. desarr. - 1983.- V. 27, N 61.- P. 3-11.
282. Shimada Y. Myofibril assembly is linked with vinculin, actinin and cell-substrate contacts in cardiac myocytes in vitro // Annu. Rept.- 1988.- N 38.- P. 78-79.
283. (Snedecor) Снедекор Д.У. Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии: Пер. с англ. - М.: Мир, 1961.- 262 с.

284. Steding G., Seidl W. Die Entwicklung des Herzens //Anat. Anz.- 1987.- Bd. 162, N 1.- S. ' 29-45.
285. Sutherland G. R., GodmanM. J., Smallhorn J.F. Ventricular septal defects two dimensional échocardiographie and morphological correlations // Brit. Heart J.- 1982.- V. 47, N 4.- P. 316-328.
286. Talano J.V., Yardin J.M. Textbook of Two-Dimensional Echocardiography.- N.Y., 1983.- 410 p.
287. The human fetal heart in the second trimester of gestation: A gross morphometric study of normal fetuses / Leslie J., Shen S., Thornton G., Straus L. // Amer. J. Obstet, and Gynecol. - 1983.- V. 145, N 3. - P. 312-316.
288. The role of collagen: cell surface interactions during cardiac development / Little C.D., Davis L.A., Love L.L. et al. // Anat.Rec.- 1987.- V. 218, N 1.- P. 79.
289. The quantitative anatomy of the normal human heart in fetal and perinatal life / Alvarez L., Aranega A., Saucedo R., Contreras J.A. // Int. J. Cardiol.- 1987.- V. 17, N 1.- P. 57-72.
290. Thurkow E.W., Wenink A.C. Development of the ventriculo-arterial segment of the human embryonic heart: a morphometries study // Anat. Rec.- 1993.- V. 236, N 4.- P. 664-670.
291. Topographo-anatomical peculiarities of the coronari arteries and cardiac veins in heart developmental anomalies in children / Kiryakulov G.S., Vasilyev V.A., Vakulenko I.P. // Abstr. of IX European Anatom. Cong.- Krakow, 1992.- P. 122.
292. Transplantation cardique et coeur artificiel / Cabrol C. et A., Gandjibakhch I., Pavie A. et al. // Med. et armus.- 1987.- V. 15, N 3. - P. 197-200.
293. Transvaginal ultrasound measurements of the fetal heart et 11 to 17 weeks of gestation / Bronshtein M., Sieg- ler E., Esholi Z. et al. // Amer. J. of Perinatology.- 1992.- V. 9, N 1.- P. 38-42.
294. Ultrastructural study of the myocardial wall of the atrio-ventricular canal during the development of the embryonic chick heart / Arrechedera H., Strauss M., Arguello C. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol.- 1984.- V. 16, N 10.- P. 885-895.

295. Using ultrasonic measurement of cardiac size in predicting congenital heart defect / Hung G.H., Ng H.T., Shei K.S. et al. // *Fetal Diagnosis and Therapy*. - 1991.- V. 6, N 1.- P. 65-73.
 296. Valvular aortic Stenosis in infancy. Palliative Surgery / Losay J., Planche CL, Binet J. et al. // *J. thorac. cardiovasc. Surg.* - 1982.- V. 30, N 2. - P. 96-97.
 297. Veille J.C., Sivakoff M., Nemeth M. Evaluation of the human fetal cardiac size and function // *Amer. J. of perinatology*. - 1990.- V. 7, N 1.- P. 54-59.
 298. Viragh S., Szabo E., Challice C.E. Formation of the primitive myo- and endocardial tubes in the chicken embryo // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1989.- V. 21, N 2.- P. 123-137.
 299. (Weekly) Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих: Пер. с англ. - М. : Мир, 1975.- 178 с.
 300. Wenink A. C. Quantitative morphology of the embryonic heart: an approach to development of the atrioventricular valves // *Anat. Rec.* - 1992.- V. 234, N 9.- P. 129-135.
 301. Wiens D., Sullivan M., Spooner B.S. Precardiac mesoderm differentiation in vitro. Actin-isotype synthetic transitions, myofibrillogenesis, initiation of heartbeat, and the possible involvement of collagen // *Differentiation*. - 1984.- V. 28, N 1.- P. 62-72.
 302. Wolff J.R., Bar T. "Seamless" endothelia in brain capillaries during development of the rat's cerebral cortex // *Brain Res.* - 1972.- V. 41.- P. 17-24.
1. **Абдул-Оглы Л. В. Этапы кардиогенеза в эмбриогенезе человека / Л. В. Абдул-Оглы // Вісник проблем біології і медицини. — 2008. — № 2. — С. 151—153.**
 2. **Кошарный В. В. Використання новітніх технологій в морфологічних дослідженнях / В. В. Кошарный // Вісник проблем біології і медицини. — 2009. — № 3. — С. 135—140.**
 3. **Критичні періоди кардіогенезу / В. Ф. Шаторна, І. С.Шпонька, Л. В. Абдул-Огли, О. О. Савенкова. — К. : Пороги, 2010. — 152 с.**

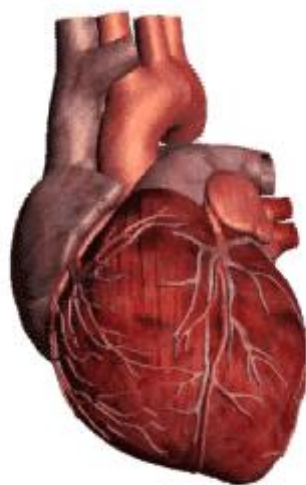
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Ангиоархитектоника ГМЦР -
ГМЦР (гемомикроциркуляторное русло) -
Миокард:
компактный -
губчатый –
Кардиомиоциты –
Эндотелиальные клетки –
Митотический индекс -
Артериола -
Венула –
Гемокапилляр -
Фибробласты –
Трабекулы –
Межтрабекулярные пространства -
Эхокардиография –
Сканограмма -
Пренатальной онтогенез -
Синусоиды –
Сердце:
Предсердия –
Желудочки -
Кардиогель -
Митозы -
Ядерно–цитоплазматическое соотношение кардиомиоцитов-
Эухроматин –
Гетерохроматин -

КОШАРНЫЙ В. В., СЛОБОДЯН А. Н., АБДУЛ - ОГЛЫ Л. В.,

КОЗЛОВ С. В., ДЕМЬЯНЕНКО И. А., ДУБОВИК К. И., РУТГАЙЗЕР В. Г.

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМООБРАЗОВАНИЯ СТЕНКИ СЕРДЦА И ЕГО
ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТАЦИИ НА ЭТАПАХ
ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА**



Підписано до друку 18.10.2017. Формат 60х84 1/16. Папір офсетний.

Ум. др. арк. 9,25. Обл. вид. арк. 13,02.

Наклад 300 прим. Зам. № 975.

Видавець «ФОП Середняк Т.К.»

Ідентифікатор видавця у системі ISBN: 7029

тел.798-47-22, 063-401-55-03

49000, Дніпропетровськ, а/я 1212,

Пр. Гагарина 11 оф. 5

Віддруковано на базі поліграфічно – видавничого

центру «Адверта»

Дніпропетровськ, а/я 1212,

тел.066-55-312-55

www.adverta.com.ua